

**EXPERIMENTELLE TESTUNG VON POLYURETHANSCHAUM-
STOFF BEI AKZIDENTELL UND EXPERIMENTELL
INFIZIERTEN VERBRENNUNGSWUNDEN.**

Bernhard Maximilian Georg Schleuter

1982

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. G. Heberer

Experimentelle Testung von Polyurethanschaum-
stoff bei akzidentell und experimentell in-
fizierten Verbrennungswunden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Schleuter Bernhard Maximilian Georg

aus

München

1982

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. BOHMER.

Mitberichterstatter: Prof. Dr. G. HEBERER

Dekan: Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2. 12. 1982 ..



Für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche
Unterstützung danke ich Herrn Prof. Dr. med. H. Bohmert.

Inhaltsverzeichnis

-Seite-

<u>I. Einleitung</u>	3 -6
<u>II. Literaturübersicht</u>	
1. Die Haut und ihre Aufgaben	6
2. Die Verbrennung	6 -7
a) Einteilung und Morphologie	7
b) Pathophysiologie	7 -13
c) Beurteilung und Ausdehnung	13-14
3. Allgemeine Behandlungsrichtlinien	15-16
4. Lokalbehandlung von Verbrennungswunden	16-19
5. Kunststoffe als Hautersatz	20-23
6. Sarkomentstehung durch Kunststoffe	24-26
<u>III. Problemdarstellung und Zielsetzung der Arbeit</u>	27-31
<u>IV. Experimenteller Teil</u>	
1. Materialeigenschaften des Polyurethanschaumstoffes Epigard ^R als Temporärer Hautersatz	32-33
2. Methodik	33
a) Auswahl der Tiere	33
b) Bestimmung der Körperoberfläche bzw. der Ver- brühungsfläche der Ratten.	34-37
c) Versuchsanordnung	38
aa) Vorbereitung und Durchführung der Verbrühung	38
bb) Nekrektomie und Aufbringen des temporären Hautersatzes	39
3. Tierversuche	40
A) Vorversuch zur Ermittlung der durchschnittlichen — Zeitdauer der spontanen Wundheilung bei drittgrad- igen Verbrühungen ohne Therapie.	40-41
B) Vorversuch zur Ermittlung der durchschnittlichen — Zeitdauer der Wundheilung bei drittgradigen Ver- brühungen durch Behandlung mit Sofra-Tüll ^R -Gaze.	42-43

C) Vorversuch zur Beobachtung der Materialeigenschaften der Epigardfolie im Wundbett über einen längeren Zeitraum (3 Wochen) ohne Wechsel des Abdeckmaterials.	44-45
D) Makroskopische und histologische Beobachtungen bei der Behandlung von nekrektomierten drittgradigen Verbrühungswunden mit Epigard als temporärem Hautersatz <u>ohne</u> Wechsel des Abdeckmaterials. Aussondern der akzidentell infizierten Versuchstiere.	46-49
E) Makroskopische und histologische Beobachtungen bei der Behandlung von nekrektomierten drittgradigen Verbrühungswunden mit Epigard als temporärem Hautersatz <u>mit</u> zwischenzeitlichem Wechsel des Abdeckmaterials. Aussondern der akzidentell infizierten Versuchstiere.	50-54
F) Behandlung der akzidentell-infizierten Versuchstiere mit Epigard in regelmäßigen kurzen Zeitabständen (24 Std.) zur Wundinfektionseindämmung und Wundsäuberung.	55-57
G) Behandlung experimentell-infizierter drittgradiger Verbrühungswunden nach der Nekrektomie mit Epigard in regelmäßigen Zeitabständen (24 Std.) zur Wundinfektionseindämmung und Wundsäuberung.	58-60
4. Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse	61-62
V. Diskussion und Schlußfolgerung	63-64
VI. Literaturverzeichnis	65-84
Lebenslauf	85

Experimentelle Testung von Polyurethanschaumstoff bei akzidentell und experimentell infizierten Verbrennungswunden.

I. Einleitung

Die zunehmend industrialisierte Gesellschaft bringt gehäuft Unfallgefahren mit sich. Der Anstieg von schweren Verbrennungen während der letzten Jahre hat seine Ursachen sowohl in der Verwendung leicht brennbarer Materialien in Produktion und Fertigung verschiedenster Gebrauchsgegenstände, als auch in der andauernden Steigerung des Straßen- und Flugverkehrs und den daraus resultierenden erhöhten Unfallziffern. Thermische Schäden werden meist durch heiße Flüssigkeiten oder Gegenstände, wie Wasserdampf, Lein, Teer, Öfen, Bügeleisen oder auch Strom verursacht (69). Vor allem überwiegen häusliche Unfälle (126). Die Brandentstehung bei 151 Verbrennungstoten in Nordirland konnte Malik (99) in 32% auf Kohlenfeuer zurückführen, 21% auf Rauchutensilien, 12% auf elektrische Geräte und 11% auf brennbares Material mit Ölbasis zum Feuerschüren z.B. beim Grillen, Kinder und alte Menschen waren besonders betroffen. Nach Koslowski L. sterben in der Welt jährlich 60.000-70.000 Menschen an Verbrennungen, viele hunderttausend Verbrennungspatienten beanspruchen über Wochen, Monate oder gar Jahre Hospitalbetten. In den U.S.A. werden jährlich annähernd 2 Millionen Menschen in Verbrennungsunfälle verwickelt, wobei bei 100.000 in stationäre Behandlungen kommen (3) ; 70.000 bis 85.000 sind Schwerverbrannte, 10-12.000 sterben davon (81). In Frankreich mußten innerhalb der letzten 20 Jahre 18 Verbrennungszentren errichtet werden, jährlich werden dort 20.000 Personen stationär behandelt, in Großbritannien sind es etwa 15.000 Patienten (111)

. Über die Gesamtzahlen von Verbrennungen liegen in der Bundesrepublik bisher keine Zahlen vor; in Bayern starben 1971 bei Bränden 68 Menschen, 285 wurden als verletzt gemeldet (90) ,

. Untersuchungen der Universitätsklinik Heidelberg über thermische Verbrennungen während der Jahre 1963-1967 ergaben folgenden Überblick (52) : Von 45 629 an Unfällen beteiligten Patienten erlitten 239 (0,52%) Thermische Verletzungen. Die Ausdehnung, zur gesamten Körperoberfläche bezogen, betrug bei Männern 13,5%, bei Frauen 17,3%, bei den tödlich Verletzten 47 % (m) und 49% (f). Einen Anteil von 23,5% hatten Kleinkinder bis zu 4 Jahren, 65% aller tödlich ausgegangenen Unfälle ereigneten sich im Haushalt.

Bei einer Gesamtausdehnung der Verbrennungsfläche mit 38% war die Überlebenschance auf 50% gesunken, jenseits des 60. Lebensjahres stieg die Letalität steil an. Das heißt bei 15% verbrannter Körperoberfläche haben 60 bis 70 jährige Patienten nur eine 50%ige Überlebenschance, während die gleiche Chance 50 bis 60jährige bei 25% verbrannter Körperoberfläche haben, 30 bis 40jährige bei 40% und 0-19jährige ca. 50% . Die Überlebenszeit betrug im Durchschnitt 22,3 Tage. Die häufigste Todesursache (38%) während der ersten 3 Wochen war akutes Nierenversagen, von 7 Patienten die länger als 3 Wochen überlebten, waren 6 Opfer von Infektionen (25) .

Switzer setzte das Ausmaß der Verbrennungsfläche in Bezug zur Mortalität und fand eine Mortalitätsrate von 42% bei 30-40% verbrannter Oberfläche, 59% verstarben bei 40-50% und 83% bei über 50% verbrannter Körperoberfläche. Sind 75% der Haut geschädigt, so ergibt sich eine Mortalität von nahezu 100% (43) .

Hier lassen sich bereits die Probleme bei der Behandlung Schwerstverbrannter erkennen. Durch die Beherrschung des Verbrennungsschocks, der Bilanzierung des Eiweiß- Flüssigkeits- und Elektrolytstoffwechsels, sowie der Kontrolle der Atemwege, läßt sich schon während der kritischen Phase der ersten Tage eine unmittelbare Lebensgefahr bannen. Heutzutage wird eine sekundäre Wundinfektion zum Brennpunkt einer erfolgreichen klinischen Behandlung. Hierzu ist eine möglichst rasche Entfernung der Nekrosen notwendig, um den idealen Nährboden für das Bakterienwachstum zu beseitigen, gleichzeitig soll für einen möglichst frühzeitigen primären Wundverschluß gesorgt werden, um die Infektionspfoten zu verschließen. Da aber im Allgemeinen große Wundflächen vorliegen, bedeutet die Entnahme weiterer Eigenhaut, die die meisten Erfolgchancen verspricht, eine neuerliche, den Patienten schwächende Traumatisierung. Die Wundfläche wird durch die Hautentnahme nur noch vergrößert, oft steht auch nicht genügend Eigenhaut zur Verfügung. Diese Nachteile versuchte man in der Verwendung von Allo - und Xeno-transplantaten zu beherrschen. Jedoch immunologische Reaktionen und kurze Verweildauer, sowie Schwierigkeiten bei der Beschaffung setzten hier klare Schranken. Ein temporärer Hautverschluß sollte zumindest so lange die Wundfläche decken, bis ein besserer Allgemeinzustand des Patienten weitere abschließende Maßnahmen zuläßt.

Die Entwicklung gewebefreundlicher Materialien, wie z.B. Ivalon^R und Dakron^R, läßt das immunologische Geschehen zu einem geringeren Problem werden. Technische Schwierigkeiten wie Gewinnung, Aufbereitung,

Lagerung, Haltbarkeit, Sterilisierung und Konservierung, als auch Verarbeitung scheinen sich beherrschen zu lassen. Außer Produktionsvorteilen und gewebsinertem Verhalten werden aber an alloplastische temporäre Transplantationsmaterialien noch andere Anforderungen gestellt, die bisher noch nicht zufriedenstellend in den Griff zu bekommen waren. Und zwar ist hier vor allem Materialeigenschaft und Struktur in Beziehung zur Wundfläche genannt. Entscheidend sind hierbei die Elastizität, die Anpassung und Haftung sowie der innige Kontakt zur Wundfläche, bakterieller Schutz, Eindämmung des Eiweiß- Flüssigkeits- und Elektrolytverlustes, aber dennoch Erhaltung des Gasaustausches, sowie eine saubere gut vaskularisierte Wundgrundvorbereitung für eine abschließende Autotransplantation. Alexander J. W. u. Weehler L. M. haben nun nach mehrjähriger Forschung eine synthetische Schaumstoffolie aus Polyurethan und Polytetrafluoraethylen entwickelt und erprobt, die sich als idealer alloplastischer temporärer Hautersatz mit obengenannten Eigenschaften darstellen soll.

II. Literaturübersicht

1. Die Haut und ihre Aufgaben

Bei thermischen Verletzungen kommt es je nach Schweregrad zu Verlusten mehr oder minder großer Hautbezirke. In der direkten Auseinandersetzung von Außen- und Innenwelt gilt die Haut als Träger lebenswichtiger Funktionen. Als Schutzorgan dient sie der Abwehr von physikalischen Schädigungen, seien sie mechanisch, thermisch oder strahlenförmig. Sie bildet die Barriere für chemisch toxische Produkte, für Allergene toxisch wirksame Substanzen und für Biologisch fremde Organismen (Bakterien) und deren Stoffwechselprodukte. Bedeutende Aufgaben im Energie- und Stoffwechsel werden durch sie erfüllt, wie z.B. Cholesterin- und Vitamin- D_2 -Synthese, Speicherung von Blutseren in der Kutis, Umbau von Kohlenhydraten und Fetten in der Subkutis (149). Durch Änderung der Hautdurchblutung und Wasserverdampfung an der Hautoberfläche wird die Wärmeregulation aufrechterhalten. Unter normalen Verhältnissen beträgt die Wasserverdampfung 50 ml/Std. bei der Haut (43), eine verbrannte Hautfläche verhält sich hinsichtlich ihrer Wasserverdunstung wie eine freie Wasseroberfläche. Dadurch belaufen sich die Energieverluste auf mehrere tausend Kalorien, in Abhängigkeit zum Ausmaß der verbrannten Oberfläche (83 , 110 , 129) .

Da sie zusätzlich noch als Ausscheidungs- und Atmungsorgan dient, läßt sich die Komplexität der Funktionsausfälle und Störungen bei Verlusten größerer Flächen der Haut recht gut begreifen, zugleich wird direkt auf die, bei der Versorgung Schwerstverbrannter zu bewältigenden Schwierigkeiten hingewiesen.

2. Die Verbrennung

a) Einteilung und Morphologie

Das Ausmaß thermischer Gewebsschäden ist abhängig von der Höhe der aufgetragenen Temperaturen und deren Einwirkungsdauer.

Schon bei Temperaturen zwischen 50 und 70 °C reagiert das Gewebe mit einer, nach wenigen Minuten einsetzenden Permeabilitätssteigerung, bei höheren Temperaturen mit Koagulationsnekrosen. Bei Entwicklung von 500 bis 700°C (z.B. Verbrennung v. Textilien

auf der Haut) finden sich in 1-2cm Tiefe Temperaturen von 60 - 86°C, bei längerer Wärmeeinwirkung werden auch die subkutanen Gefäße geschädigt, Erythrozyten können hämolysieren, Muskulatur und Knochen können in Mitleidenschaft gezogen werden (83) .

Auf Grund der Veränderungen der morphologischen Strukturen versucht man in unterschiedliche Verbrennungsgrade einzuteilen. Der II. Verbrennungskongress zu Prag 1971 hat eine Unterscheidung in I-epidermale Verbrennungen, II. und III-dermale Verbrennungen und III und IV- subdermale Verbrennungen vorgeschlagen. Wegen therapeutischer Konsequenzen wird die Gruppe II- III noch einmal unterteilt, in II A superficial dermal burn, II B deep dermal burn und III full thickness burn. Morphologisch zeigt sich bei I das Erythem als wesentliches Symptom. Hautblasenbildung kennzeichnet die Verbrennung II. Grades, das heißt, eine gesteigerte vaskuläre Reaktion hat eine Permeabilitätserrhöhung zur Folge, sodaß vermehrte Exsudation zu blasigen Erhebungen führt. Zudem kann es zu partieller Zerstörung der Epidermis kommen. Nicht immer leicht läßt sich hiervon die drittgradige Verbrennung unterscheiden, hier ist als wesentliches Merkmal die Schmerzsensibilität aufgehoben und das Gewebe ist nicht mit Vitalfarbstoffen anfärbbar (4 , 154) .

Durch Gewebs- und Gefäßkoagulation kommt es zu Nekrosen der Epidermis, der Hautanhangsgebilde und teilweise auch des Coriums (4) .

Bis zu 24 Std. schreitet die Schädigung kontinuierlich fort und kommt schließlich zum Stillstand (68) .

b) Pathophysiologie

Allgöwer teilt bei schweren Verbrennungen in drei Reaktionsphasen ein:

aa) Schockphase

Die Schockphase läuft in den ersten 48 Stunden ab, ist durch intensive Exsudation gekennzeichnet und erreicht ihr Maximum während der ersten 24 Stunden (4). In den beiden ersten Stunden nach einer Verbrennung kommt es zu einer Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens um 15 - 30%, Albuminverlust kann zu Thrombozyten- und Erythrozytenaggregation. Das

Herz-Zeit Volumen kann innerhalb von 30-60 Minuten um 30-40% absinken, während sich der periphere Widerstand aufs doppelte erhöht (2) .

Hinshaw (68) gibt an, daß in den ersten 4 Stunden das stärkste Ödem auftritt. Die Permeabilitätserhöhung führt zu Plasmaaustritten von den Gefäßen und zu Wasseranreicherung im Gewebe. Es kommt zu enormen Verlusten an Wasser und noch mehr an Salzen, die Exsudationsmenge kann bis zu 10 % des Körpergewichtes betragen, woraus eine extreme Bluteindickung mit einem Hämatokrit bis zu 70% resultieren kann. Diese Erscheinungen treten bei Verbrühungen stärker zu Tage als bei Verbrennungen. Schon nach wenigen Minuten beginnt eine Abwanderung von NaCl in das Ödem, davon gehen 45-90% (Ahnefeld) mit dem Wundexsudat verloren. Der Verlust an Serumproteinen kann bis zu 50% ausmachen, durch den Hauptanteil an Albuminen fällt der kolloidosmotische Druck um 15-80mm H₂O. Wasser strömt entlang dem onkotischen Druckgefälle in das Gewebe (132) .

Es entsteht eine negative Stickstoffbilanz mit einem Defizit um 25 g N täglich (83) .

bb) Verbrennungskrankheit

Die Verbrennungskrankheit gilt als Allgemeinerkrankung des Gesamtorganismus, als Reaktion auf das Verbrennungstrauma; sie beginnt während der ersten 24 Stunden und erreicht gewöhnlich in der ersten Woche ein Maximum und kann 2-4 Wochen andauern. Sie manifestiert sich in stark reduziertem Allgemeinzustand, erhöhter Temperatur, Leukozytose und stark negativer Stickstoffbilanz (. 4). Die rasche Abnahme des Körpergewichtes beruht auf gesteigertem Wärmeverlust in Folge der starken Wasserverdunstung der in ihrem Energiehaushalt gestörten Haut (83) .

Als Hauptursachen der Verbrennungskrankheiten dürften 1. der Schock, 2. die Toxinämie und 3. die Septikämie gelten (20) . Die allgemeine Hypovolämie, entstanden durch Abstrom von Flüssigkeit, Eiweiß, und Elektrolyten in das verbrannte Gebiet, wird durch Abnahme des Herz-Zeit-Volumens und die Zentralisation des Kreislaufs zu einem lebensbedrohlichen Moment, es kann zu hypoxischen Schädigungen des Nieren- und Leberparenchyms kommen (9) .

Durch Hitzeschädigung umgebaute Eiweißprodukte wirken im Organismus als Verbrennungstoxine, diese scheinen aus polymerisierten Lypoproteinen der Haut zu bestehen. Eine Überimpfung eines Substrates auf keimfreie Mäuse ergab das Bild einer akuten Verbrennungskrankheit (4). C. Burri konnte nach Temperaturen über 150°C eine Substanz isolieren, die bei Mäusen neurotoxisch wirkt, Rosenthal berichtet über Zellwachstumshemmung durch Seren Frischverbrannter. Niere, Herz und Leber können einen, durch Blutdruckabfall und Permeabilitätserhöhung der Kapillaren hervorgerufenen hypoxämischen, toxischen Schaden davontragen (25 , 171) . Als Hinweis für die Freisetzung toxischer Kinine nach experimentellen Verbrennungen wertete Koslowski L. eine Mortalitätssenkung um 70 % nach Einsatz von Proteinaseinhibitoren. Verbrennungen gehen im Gegensatz zu Verbrennungen nicht mit der Bildung von solchen Toxinen einher (137, 4 , 96) .

Die Intoxikation wurde von Bratus als Letalfaktor Nr. 1 eingestuft, heute gilt jedoch als weitaus größere Gefahr die sekundäre Wundinfektion. Diese Verschiebung ergibt sich aus der gut entwickelten Primärversorgung von Verbrennungspatienten, die zur Senkung der Todesraten während der ersten Woche beigetragen hat. Die Ursache aller Todesfälle bei Verbrannten wird bei (118, 157) Order mit 64 % und bei Tumbusch mit 60 % der allgemeinen Sepsis zugeschrieben. Durch Sie ergibt sich ein Anstieg der Letalitätskurve um die 3. bis 4. Woche (76) . Nachteilig wirkt sich zudem eine wachsende Verschlechterung der Abwehrlage, mit verminderter Bildung von Antikörpern gegen bakterielle Antigene, mit dem Ausmaß der Verbrennung aus (83) .

Die Zerstörung von Blutgefäßen macht es humoralen und zellulären Abwehrstoffen unmöglich an das septische Geschehen heranzukommen. Ebenso wenig können parenteral applizierte Pharmaka über den Blutweg an die bakterielle Streuungsquelle herangelangen. Vor Ablösung der Nekrosen bietet die Verbrennungswunde einen ausgezeichneten Nährboden für das Wachstum und die Vermehrung von Bakterien. Als häufigst vorkommender Keim wird der Staphylokokkus angenommen, als immer gefährlicher erweisen sich in letzter Zeit *Pseudomonas aeruginosa* oder *pyocyanea*. Diese zeichnen sich durch besonders infiltratives Wachstum aus.

Der Einbruch von Bakterien in die Blutbahn führt zur allgemeinen bedrohlichen Septikämie: "burn wound sepsis" (76) .

Gram-negative Erreger steigern die Mortalität bei großflächigen Verbrennungen bis zu 80% gegenüber 50% bei gram-positiven Erregern (106). Durchschnittlich haben die Bakterien um den 6. Tag gesundes Gewebe erreicht (151) und können den ganzen Organismus überschwemmen.

cc) Wundgeschehen und Reparation

Bei thermischen Verletzungen kommt es zur Ausbildung dreier Verbrennungszonen; der Zone der Koagulation ohne Sekretion oder Blutungen, der Stase mit ödematösem Gewebe und schließlich der Zone der Hyperämie als Abgrenzung zum gesunden Gewebe und Basis der reparativen Vorgänge (70 , 112) .

Unmittelbare Folge einer Wundsetzung ist die Blutung. Die Wunde füllt sich mit Blut, Sekret und Lymphe an, Gerinnungsfaktoren führen zu einer Koagulation und somit entsteht über Thromboplastin- Thrombin- Fibrinbildung eine abdeckende, schützende Schorfschicht. Permeation und Exsudation führen unter Einwirkung von auftretender Gewebeazidose und vasoaktiver Substanzen zum entzündlichen Ödem. Dem Austritt von Sekret und Erythrozyten folgt die Emigration kernhaltiger Elemente, in der Hauptsache Granulozyten und mononukleäre Rundzellen (93). Der Reinigungsprozeß der Wunde beginnt mit der Freisetzung von Lysosomen, Proteasen, Petidasen und Glukosidasen; es beginnt ein enzymatischer Bindegewebsabbau, eine Grundsubstanzenzermischung, sowie ein enzymatischer Kollagenabbau im Wundgebiet (103). Mit einer besseren Blut- und Sauerstoffversorgung der sich erholenden Wunde kommt es zur Normalisierung des Gewebsph und der enzymatischen Aktivitäten, die katabolen Prozesse kommen zum Abklingen und die anabolen zum Überwiegen. Die Voraussetzung zur Proliferation eines Wundgranulationsgewebes bildet die Anwesenheit von Granulozyten, Makrophagen und Fibroblasten mit multipotenten Transformations- und Differenzierungsfähigkeiten. Fibroblasten sind die wichtigsten Bildner von Grundsubstanz; die Grundsubstanzsynthese ist bereits 60 Minuten nach der Wundsetzung erhöht und erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 10. und 12. Tag der Wundheilung.

In ein- und derselben Bindegewebszelle kann auch die Kollagensynthese stattfinden, die kurz nach der Grundsubstanzsynthese startet. Im Granulationsgewebe ist um den 5. Tag eine beträchtliche Zunahme von neutralsalzlöslichem Kollagen bei folgendem parallelem Anstieg der säurelöslichen Kollagenfraktion und des unlöslichen Kollagens, besonders während des 10. und 12. Tages nach der Wundsetzung nachweisbar (93 , 51) .

Voraussetzung für alle, bei der Wundheilung stattfindenden anabolen Regenerationsprozesse, ist eine ausreichende Blutversorgung und eine entsprechende Regulierung des Gewebestoffwechsels. Die Regeneration von Blut- und Lymphgefäßen geht von Kapillaren des Wundrandes aus. Perizyten und Endothelzellen wandern in das Wundfeld und verursachen durch Sprossung, Zellteilung, Anastomosierung und schließlich Kanalisierung eine rasch progrediente Kapillarproliferation (46) .

Es bilden sich Gefäßbäumchen mit perivaskulären Entzündungszellen, die ein hyperämisches Granulationsgewebe bilden und durch Entsendung zellulärer Bestandteile den eigenen Aufbau weiter fördern und so die Grundlage für eine Bindegewebsorganisation und die Epithelisierung der Wunde legen. Schon nach wenigen Tagen lassen sich gut durchblutete gesunde Granulationen als saubere und hellrot glänzende, stecknadel - zündholzkopf-große, gleich und regelmäßig das ganze Wundfeld bedeckende, gewölbte Fleischpölsterchen erkennen. Nachdem die Wunde so abgedeckt ist, ist sie gegenüber Bakterien weit weniger anfällig (4) ; vor allem aber bildet das Granulationsgewebe den Nährboden und die Leitschiene für die von den Wundrändern zentripetal vordringende Epithelneubildung (9) .

Der Zellreichtum eines Granulationsgewebes überträgt sich vom Wundzentrum gegen den Wundrand als Kraft auf die Kontraktion der Wunde, erst sekundär wirkt auch das sich bildende kollagene Fasersystem bei einer kontraktiven Wundverkleinerung mit (4) .

Zu dickes Granulationsgewebe wirkt sich später als Initialfaktor von Wundzusammenziehungen, Narben und Kelloiden nachteilig aus (70) . Physiologischer Weise vermindert die Wundkontraktion den Bedarf an neuzubildendem Epithel um 50 - 99% der verletzten Oberfläche (4) ; so entstehen z.B. bei thermischen Einwirkungen um die 62 - 65°C, durch Kollagenschrumpfung auf ein Drittel bereits starke Kontrakturen

der Haut (124) . Die Epithelregeneration hat ihren Ausgang am Wundrand, von dem aus nach mitotischer Reproduktion die Epithelzellen in das Wundgebiet einwandern; als Reiz auf die mitotische Aktivität wirkt die Wundkontraktion (4) .

Die Teilungsbereitschaft ist auch durch Verlust des, den epidermalen Zellumsatz bestimmenden Mitosehemmers, dem epidermalen "Chalon", stark gesteigert. Die Migration erfolgt entlang des Fibringerüstes, sie startet sofort nach Wundsetzung und kann pro Stunde eine Geschwindigkeit von 3-10 Epidermiszellen erreichen (167) ; die Dauer einer vollständigen Reepithelialisierung ist jedoch der Größe der Wundoberfläche umgekehrt proportional (24) . Nach vollständiger Überwachsung der Wundfläche mit Epithel kann eine abschließende Differenzierungsphase länger als 3 Monate dauern ; es ergibt sich eine weitere Verdickung des Epithels und eine Rück- und Umbildung der vorher angelegten Gewebsvorstufen. Spätphänomene der Heilung treten als Narbenbildung und seltener als Kelloidbildung auf. In Folge eines unvollständigen Lympfabflusses entsteht eine hypertrophe, ödematöse Gefäßbindegewebsvorwölbung, die als Narbe in Erscheinung tritt. (4) . Dabei hängt die mechanische Beanspruchbarkeit einer verheilten Wunde im Wesentlichen von dem Kollagenfasergehalt ab, der sich direkt auf Wundfestigkeit, Dehnungsstärke und Zerreißbarkeit auswirkt (51) .

Von dem großen Spektrum der Wundheilungsstörfaktoren sei hier auf die Allerwichtigsten, in Beziehung auf das Thema hingewiesen. Die Probleme des Ödems, die Toxinämie und der Septikämie wurden schon besprochen. Die Infektion bleibt der gefährlichste Faktor, sie wird durch die Beschaffenheit der Nekrosen, ihren Hohlräumen, Krypten und Einrissen, Blutansammlungen und Exsudaten in ihrer ungehemmten Ausbreitung gefördert. Die bei schweren Verbrennungen immer entstehende Hypoproteinämie wirkt sich allgemein hemmend auf die Wundheilung aus (9) und auf die Reepithelialisierung wirkt sie negativ (20) , die Reißfestigkeit von Hautwunden wird vermindert. Nicht unberücksichtigt gelassen werden dürfen im Bereich der Wunde auftretende Zirkulationsstörungen, die entweder durch zu starke Spannung der Wundränder, lokale Schädigung, oder zu straff applizierte Verbände verursacht sind (4) .

Auf sonstige störende Einflüsse wie Alterung, Allgemein- und Systemerkrankungen, Störungen im Stoffwechsel und im Bereich des Hormonhaushaltes, insbesondere durch Hypophysenhormone mit Wirkung auf den Bindegewebsstoffwechsel, die Zellproliferation, die Grundsubstanzsynthese und Faserbildung, sowie die Kollagensynthese, sei nur kurz hingewiesen. Bemerkt sei auch die Bedeutung des Vitaminhaushaltes, vor allem Mangel an Vitamin A für die Epithelisierung, und Vitamin C als Redoxsystem für die Protokollagen-Prolin-Hydroxylase zur Kollagenbildung. Von Pharmaka, welche eine wundheilungshemmende Wirkung besitzen können, seien hier noch Antibiotika mit teilweise zytostatika-ähnlichen Eigenschaften, und Antikoagulantien mit Hinderung einer primären, wundschützenden Blutgerinnung, d.h. Wundabdeckung, genannt (93) .

c) Beurteilung und Ausdehnung

Von größter Bedeutung auf die zu wählende Behandlungsmethode und die zu erwartende Prognose ist die Einschätzung der Art der Verbrennung, ihrer Flächenausdehnung und ihrer Tiefe. Nach Form der verschiedensten thermischen Verletzungen, nach Höhe der aufgetragenen Temperaturen, nach Dauer der Hitzeeinwirkungen und nach einem etwaigen Kontakt mit dem erhitzten oder brennenden Materialien, richtet sich auch die Veränderung der Hautoberfläche. Alle Verbrennungsgrade der genannten Einteilung kommen vor, vom Erythem bis zur totalen Blasenabhebung bei Verbrühungen, von oberflächlichen Nekrosen bis zur Verkohlungs- und Muskulatur- und Knochenverbrennungen. Verbrühungen zeichnen sich durch extreme Permeationssteigerungen in das verletzte Gewebe aus, es ergibt sich ein enormer Abstrom von Wasser, Elektrolyten und Proteinen in das rasch entstehende Wundödem. Einschmelzungen von artfremden Stoffen wie synthetische Textilien, Plastik, Teer oder ähnliche Materialien führen zu längeren und tieferen Hitzeeinwirkungen, das Gewebe wird in viel stärkerem Maße geschädigt und die Beschaffenheit der Nekrosen kann bei einer indizierten Excision vermehrt Schwierigkeiten bereiten. Verbrennungen bilden im Gegensatz zu Verbrühungen eine tödliche Gefahr durch posttraumatisch entstandene Verbrennungstoxine. Die Oberflächenbestimmung bei Verbrennungen 2. und 3. Grades

ist durch die Neunerregel nach Wallace(160) ausreichend und bildet die Grundlage zur Flüssigkeitssubstitution nach der Formel von Evans(41) . Wenn bei Erwachsenen mehr als 15% oder bei Kindern mehr als 10% Gesamtverbrennungen bestehen, ist eine Schockgefahr gegeben (. 40, 60 , 2 , 111) .

Die Unterscheidung zweitgradiger Verbrennungen mit Resten kapillärer Blutversorgung bei partiellen Nekrosen von drittgradigen Verbrennungen mit Totalnekrosen kommt große Bedeutung zu. Einfachster Hinweis neben dem makroskopischen Aspekt ist die aufgehobene Schmerzempfindung, die sich durch Nadelstichprobe oder Ausreißen von Haaren bestimmen läßt. Drittgradige Verbrennung zeigt bei Glasspateldruck keine Abblassung

(40 , 25) . Hautbezirke wie
z.B. des Kopfes, des Halses, der Hohlhand und der Fußsohle sind so gut durchblutet und tragen so tief liegende Hautanhangsgebilde, daß es hier seltener zu Totalnekrosen kommt (59) ,

, wogegen Haut, die direkt über Knochen liegt größeren Schaden nimmt. Eine Erleichterung bei der Unterscheidung gibt die Methode der Vitalfärbung nach Tempest(154) mit Disulphin-Blue oder Kiton`Fast`Green, wobei sich in 10 - 90 Sekunden die Haut an gut durchbluteten Stellen, nach 3 - 5 Minuten der ganze Körper färbt, ausgenommen nekrotisches Gewebe.

3. Allgemeine Behandlungsrichtlinien

Am Anfang einer erfolgreichen Verbrennungsbehandlung bei Schwerverbrannten steht eine rasche Bergung des Verletzten mit sofortiger Beendigung der Hitzeeinwirkung; z.B. Ersticken von Flammen, Entfernen von Kleidungsstücken insbesondere bei Verbrühungen, und Eintauchen von verbrannten Partien in kaltes Wasser werden empfohlen (4 , 76 , 117) .

Zu einer sachgemäßen Versorgung am Unfallort gehört die sterile Abdeckung der thermisch geschädigten Hautbezirke möglichst mit Metalline^R-Tüchern, die nicht mit der Wunde verkleben (2 , 83 , 172 , 117) .

Klinische Behandlung wegen drohender Schockgefahr ist unbedingt erforderlich, wenn beim Erwachsenen eine tiefe Verbrennung von mehr als 15% Körperoberfläche besteht, bzw. beim Kind unter 10 Jahren von mehr als 5 % Körperoberfläche (4) . Die Beurteilung der Verbrennungsfläche ist nach der Neunerregel von Wallace einfach möglich.

Bevor der Patient in die Klinik transportiert werden kann, sind eventuell Wiederbelebungsmaßnahmen notwendig, Kontrolle der Atemwege und bei ungenügender Ventilation Intubation, Anlage eines zentralen Venenkatheters und eines Urin-Dauerkatheters. Analgetikagaben i. v. sowie Sedierung sind möglich, wichtig ist die sofortige Tetanusschutzprophylaxe (17) . Der Schock manifestiert sich innerhalb der ersten 2 Stunden, während dieser Zeit ist der Gastrointestinaltrakt auch noch in der Lage Flüssigkeit aufzunehmen und zu resorbieren, deshalb empfiehlt sich der Flüssigkeitsersatz (höchstens 4000ml/24 Std.) durch die sogenannte Haldane-Lösung (3g NaCl + 1,5g NaHCO₃ auf 1 L Wasser) .

Der weitere Ersatz, der während der ersten 48 Std. durch die Verbrennungsfläche verlorengegangenen Körperflüssigkeit, wird vorwiegend nach der Formel von Evans geregelt (1ml Kolloide + 1ml Elektrolyte/kg Körpergewicht und % verbrannter Haut + 2000 ml freies Wasser z.B. als 5%ige Glukoselösung). Die allgemeine Infektionsprophylaxe wird sofort begonnen, dabei wird eine hochdosierte Penicillin-Therapie von 30 - 40 Mill. Einheiten tgl. 8 - 10 Tagelang durchgeführt (17 , 4) .

Durch intensiv-medizinische Maßnahmen mit Kontrolle der Nierenleistung, des zentralen Venendrucks, des Säuren-Basenhaushalts,

der Elektrolyte und des Hämatokrits läßt sich die Schockphase gut beherrschen. Der Zeitpunkt des Verbrennungstodes ist von der ersten Woche in die zweite bis dritte Woche nach dem Verbrennungstrauma gerückt, als Todesursache ist jetzt die Wundinfektion und die daraus folgende Sepsis verantwortlich zu machen. Das heißt, die Allgemeinreaktionen gehen von den Vorgängen in den lokalen Verbrennungszonen aus. Dies unterstreicht die Wichtigkeit aller lokaler Behandlungsmaßnahmen unmittelbar nach dem Verbrennungstrauma und während der folgenden klinischen Versorgung.

4. Lokalbehandlung von Verbrennungswunden

Die Infektion ist die schwerwiegendste Komplikation nach ausgedehnten Verbrennungstraumen, trotz systemischer und lokaler Antibiotikatherapie werden letale Ausgänge durch allgemeine Sepsis von 50 - 70 % beschrieben (118, 151, 171, 157, 83, 63).

Die meisten Wunden werden bei der ersten Hilfe superinfiziert (126), während der ersten 48-72 Stunden ist die Infektionsgefahr am Größten (2), in der 2. Woche nach dem Trauma gilt die Wunde als bakteriell kolonisiert. Von Anfang an stellt die Verbrennungswunde einen idealen Nährboden für Bakterien dar, die ersten 24 Stunden entscheiden über die bakterielle Besiedlung der Wundfläche und der daraus resultierenden Toxinresorption mit späteren Allgemeinreaktionen ; dies bedeutet, daß bereits bei der ersten Hilfe ein streng aseptisches Vorgehen von größter Wichtigkeit ist. Bürkle de la Camp führte die Verwendung steriler Brandwundentücher ein, diese hatten jedoch den Nachteil, daß sie mit der Wundfläche verklebten, sterile Metalline-Brandwundentücher haben den Vorteil, daß sie nicht ankleben und zusätzlich eine gute Drainage des Wundexsudates ermöglichen (2). Wundbehandlungen dürfen nur unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden, dabei muß das Personal sterile Kleidung tragen. Offene Wundbehandlung wird bei I. - II.-gradigen kleineren Verbrennungswunden, insbesondere im Gesicht empfohlen. Die offene und eventuell verunreinigte Wunde sollte aber möglichst bald in eine geschlossene saubere verwandelt werden. Brandblasen können abpunktiert oder eröffnet und mit Kochsalz-Lösung gereinigt werden, Salben sollten grundsätzlich nicht zur

Anwendung kommen. Ahnefeld empfiehlt einen Andantol-Neomycin Trockenspray, der einen guten lokalanästhetischen Effekt und eine ausgezeichnete antibakterielle Wirkung entfalten soll, mit dem Exsudat bildet sich hier ein durchsichtiger Film, der einen guten Schutz gegen Keime bilden soll, der Schorff löst sich in 10-14 Tagen spontan ab. Moyson(108) beschreibt die Behandlung mit sterilen, mit Eis gefüllten Plastikbeuteln, nach Herzog (61) ist bei kleineren Wunden eine Mercurochrom-Pinselung erfolgreich. Zunächst beschrieb Wilson (162) die Kaltwasserbehandlung nach Verbrennungen, Köhnlein (76) erzielte sofortige Schmerzlinderung, geringere Ödembildung und besseres Allgemeinbefinden, sowie eine schnellere Abheilung und eine geringere Infektionsgefährdung, wenn die verbrannten Areale sofort oder innerhalb einer Stunde nach der Verbrennung oder Verbrühung 15 - 30 Minuten lang in Wasser von 10 -20°C eingetaucht werden.

Grundsätzlich wird bei der Lokalbehandlung zwischen offener und geschlossener Wundbehandlung unterschieden.

Bei der geschlossenen Wundbehandlung wird versucht, das Wundsekret durch Verbände zu beeinflussen. Dabei wird die Wundfläche mit einer Vaseline-imprägnierten Gaze abgedeckt. Als weitere Auflage dient ein dickes Polster aus Watte oder Zellstoff, diese Verbandstoffe sollen das Exudat aufnehmen und damit die Wunde möglichst trocken halten. Der beschriebene Verband bleibt etwa 8 Tage liegen, nach außen durchgefeuchtete Verbandstoffe werden wegen der Infektionsgefahr gewechselt, die Gaze bleibt bis zur Abheilung der Wunde liegen. Dies Verfahren eignet sich nur bei zweitgradigen Verbrennungen, die Gaze hat sich im wesentlichen nicht bewährt, da hier ähnliche Nachteile wie bei der Salbenbehandlung auftreten (2) .

Gute lokale, antibakterielle Wirkung wird der Framy-
cetin-haltigen Sofra-Tüll-Gaze zugeschrieben, bei erst- und zweitgradigen Verbrennungen wurden zufriedenstellende Ergebnisse erzielt, gute Durchlässigkeit für Sekret und leichte Entfernung von den Wunden, aber auch Allergiesierung wurden beobachtet. (33, 122, 123 , 45) .

Mit 0,5 % Silbernitrat-getränkte Kompressen waren nur von beschränktem Nutzen, da das Silbernitrat nur gering in den Brandschorff eindrang und die Schorffablösung verzögerte.

Da durch die geschlossene Behandlung eine Infektion offenbar begünstigt wird, hat sich die offene Behandlung, die bereits 1877 Copeland empfohlen hat, durchgesetzt. Diese Behandlungsform ist praktisch in allen Spezialabteilungen die Methode der Wahl (2).

Die Wunde wird durch Austrocknung verschlossen, durch Fibrinausfüllung kommt es zu einer schnellen Wundschorffbildung, die Exudation wird gestoppt und eine Wundinfektion verhindert. Voraussetzung ist ein klimatisierter Raum von 22 - 24°C, durch die Herabsetzung der Oberflächentemperatur läßt sich das bakterielle Wachstum erheblich einschränken. Die Luftfeuchtigkeit von ca. 45°C soll eingehalten werden, zusätzliche Luftentkeimung durch UV-Be-strahlung. Es empfiehlt sich, den Patienten auf einer keimarmen, glatten und saugfähigen Unterlage, z.B. Metalline^R zu lagern (4 , 2 , 1 56) . Ein Fortschritt bedeutet das Stockholmer-Klimabett bei dem Warmluft aus der Matratze den Patienten umströmt.

Um die Verschorfung zu beschleunigen wurden verschiedene Gerbungs-verfahren entwickelt. Herzog(61) verwandte beim 3-Schichten Koagulationsverfahren nacheinander 2%-ige Mercurochromlösung, 5%-ige Tanninlösung und 10%-ige Silbernitratlösung. Diese Methode wird noch von einigen Autoren empfohlen (84 , 136) . Böhland(6) gebraucht einfache Silbernitratgerbung. Diese gerbenden Maßnahmen verändern jedoch die Verbrennungsbezirke lederartig und führen in der Ödemphase zu Zirkulationsstörungen mit nachfolgender Ischämie, zudem wurde über Leberschäden berichtet (160, 9) .

Zusammenfassend liegen die Vorteile der offenen Behandlung bei größerer Schmerzfreiheit und größerer Beweglichkeit des Patienten, bei leicht möglicher Beurteilung des Heilverlaufs und insbesondere in der Infektionsverhütung (2 , 52) .

Da es bei der verbandlosen Freiluftbehandlung nicht gelingt die Infektionsgefahr vollständig einzuschränken, wird sie mit anti-bakterieller Lokalbehandlung kombiniert.

Neben der 5 %-igen Silbernitratlösung hat sich Sulfamylon oder Marfanil bewährt. Als wasserhaltige Creme wird Sulfamylon inner-halb 3 Stunden vollständig resorbiert, es bewirkt jedoch mehr Schmerzen als andere Lokaltherapeutika. Da es sich um einen starken

Carbo-Anhydrase-Hemmer handelt, treten Azidosen gehäuft auf, gelegentlich kommt es zu Hypersensibilisierung. Staphylokokken-Wundinfektionen werden durch Sulfamylon am Besten beherrscht, Moncrief konnte eine Reduktion der Mortalitätsrate bei 50 % verbrannter Körperoberfläche um die Hälfte beobachten, wenn 10 %-iges Sulfamylon verwendet wurde. (57, 106 , 140 , 166 , 27) .

1 %-ige Silber- Sufadiazin- Creme wird seit 1969 gehäuft verwendet, ihre Absorptionsfähigkeit ist jedoch beschränkt, Sensibilisierung ist möglich, eine zunehmende Resistenz von gram-negativen Bakterien wurde beobachtet, Leukopenien wurden festgestellt. (11 , 147 , 21 , 71 , 130) .

Gentamycin Creme oder Lösung ist gegen Pseudomonas gut wirksam, bei lokaler Anwendung werden jedoch weniger als 0,5 % resorbiert, Resistenzen bilden sich schnell aus. (76 , 150) .

Diese lokalen Behandlungsmethoden sind als außerordentliche Fortschritte anzusehen, das Problem der Wundinfektion konnte trotzdem nicht ausreichend gelöst werden. Unabhängig davon, welche Behandlung durchgeführt wurde, kommt es während der ersten 3 Wochen zu einer ständigen Verschlechterung des Allgemeinzustandes, dieser ist in keinem Augenblick mehr so gut als unmittelbar nach Überwindung der Schockphase (17).

Switzer erkannte bereits 1964, daß in der Verbrennungsbehandlung solange kein Fortschritt möglich ist, wie die Nekrose als Ursache der Toxin- und Antigen-Bildung nicht entfernt und die Wunde nicht primär verschlossen wird. Deshalb wird bei drittgradigen Verbrennungen eine möglichst frühe Exzision gefordert, die meisten Autoren empfehlen als günstigsten Zeitpunkt den 3. - 5. Tag. Die primäre Exzision läßt sich nur bei einer Ausdehnung von 10-15 % durchführen, vor heroischen Frühexzisionen wird gewarnt, die Nekrektomie in der zweiten Woche oder das Abwarten einer spontanen Demarkierung werden als ungünstig beurteilt (151, 2 , 5 , 83 , 165 , 16 , 136 , 126 , 4 , 168 , 9 , 17) .

Die Defekte müssen in der gleichen Sitzung gedeckt werden, wenn autologe Transplantate in Form von Spalthaut nicht ausreichend vorhanden sind, entsteht die Notwendigkeit die nekrektomierten Wunden mit einem temporären Hautersatz zu decken. In Frage kommen hierfür allogene Transplantate, insbesondere Leichenhaut, Xenotransplantate oder Kunststoffe.

II. 5. Kunststoffe als Hautersatz

Im Gegensatz zu implantierten, als Bestandteil von Endoprothesen verwendeten Kunststoffen, die allseitig von Körpergewebe umschlossen werden, soll ein Kunststoff als Hautprothese offene, nicht epithelisierte Wundflächen des Organismus gegen die Umwelt abschirmen. Dabei soll die Prothese der zu ersetzenden Haut in ihren Funktionen weitgehend entsprechen. Dies bedeutet Schutz gegen bakterielle Invasion und mechanische Irritation von Außen, sowie Flüssigkeits- Elektrolyt- Protein- und Wärmeverlust von Innen, wobei ein freier Wasserdampf- und Gasaustausch gewährleistet sein muß. Diese Forderungen werden nur erfüllt, wenn der Hautersatz mit der Wunde eine innige Verbindung eingeht, mit dem Wundrand dicht abschließt und eine offen-poröse Struktur aufweist.

(119 , 143 , 26) .

Hierzu sollen Kunststoffe mit folgenden Eigenschaften verwendet werden: Resistenz gegen Noxen der Umwelt, absolute Gewebeverträglichkeit, chemische Indifferenz, Nichtquellbarkeit durch Hydrophobie, absolut reine Polymersationsprodukte ohne Monomere und ohne Weichmacher (sog. Additive), Freiheit von allergisch oder kanzerogen wirkenden Lösungsmitteln. (28)

Geeignete chemische Verbindungen ließen sich in ausreichender Zahl finden, eigentliche Probleme ergaben sich bei der Herstellung brauchbarer Materialstrukturen. Die postulierte offen-poröse Struktur als entscheidende Voraussetzung für das Einheilen von Hautprothesen war nicht aus den zur Verfügung stehenden Kunststoffen in der notwendigen Form herzustellen. So kann man z.B. bei bestimmten Materialien auf Grund ihrer mechanischen Eigenschaften eine bestimmte Foliendicke nicht unterschreiten, Ott mußte bei seinen Versuchen Ivalonfolien von 6 mm und Dacronfolien von 4 mm Stärke benützen. Dabei stellte er, wie zu erwarten, fest, daß sich dünnere Folien besser der Wunde anlegen,

nicht so bald brüchig und hart werden und damit zu weniger Entzündungen mit Abszeßbildung führen. Außerdem gewährleisteten dünnere Folien einen besseren Randabschluß. Alexander, Contzen, Straumann und Paschke stellen fest, daß Granulationsgewebe bei porösen, mehr als 2 mm dicken Fremdkörpern nur randständig einwächst, diese aber niemals "durchwächst". Köpke berichtet über Einheilungserfolge mit Hautprothesen aus Ivalon, Teflon und Dacron, wenn die Prothesendicke mindestens 2 mm betrug. Dabei mußten sich Ott und Köpke mit einer Filzstruktur aus Teflon und Dacron begnügen, eine richtige Schwammstruktur war offensichtlich nicht herstellbar. Dementsprechend verbleiben Filzfasern nach dem Entfernen der Prothese im Wundgewebe und störten das kosmetische Ergebnis. (3 , 28) .

Bereits Hamilton (1881), Franks (1883) und Marchand (1901) behandelten Wunden erfolgreich mit biologischen Schwammstrukturen. Als unabdingbare Voraussetzung für das Einheilen von Hautprothesen wurde die offenporöse Schwammstruktur erkannt (143, 1 , 26 , 161 , 78 , 9 , 119) Scales gab 1953 als erster die günstigste Porengröße mit mindestens 100µm, damit stimmen auch Köpke und Contzen überein. Der letztere erklärt die notwendige Porenweite mit der Größe eines Fibroblasten, der im allgemeinen einen Durchmesser von 15-20µm aufweist, einzelne Granulationswürchen können in ihren Ausmaßen jedoch erhebliche Unterschiede haben.

Weiter fordern Scales, Chardack und Ott beim Aufbau einer Hautprothese die Abnahme der Porengröße zur Folienoberfläche hin, die Poren sollen nach außen so klein sein, daß sie als Bakterienfilter wirken, Durch freien Wasserdampf- und Gasaustausch sollen Flüssigkeitsansammlungen unter der Folie vermieden werden. Eine undurchlässige Deckschicht bei einer Hautprothese bewirkt unter der Prothese die Ausbildung einer feuchten Kammer, in der es zu Eiteransammlung kommt. (132 , 26 , 119) .

Aus der Vielzahl der bisher getesteten Kunststoffe als Hautprothesen sollen die am häufigsten verwendeten beschrieben werden.

Ivalon : Polyvinylalkohol, meist mit Formol gehärtet. Das noch flüssige Polymerisat wird durch Einblasen von Luft verschäumt. Die Verschäumung führt zur uneinheitlichen, nicht genau definierbaren Porengröße.

Adler und Darby führen viele Mißerfolge auf diese uneinheitlichen Strukturen zurück, die zudem durch unterschiedliche Herstellungsverfahren differieren. Ott konnte dieses Material nicht empfehlen, da es nach einer Auflagedauer von wenigen Tagen hart und brüchig wurde und dadurch zu einer Fremdkörperentzündung mit Abszessbildung unter der Prothese führte. Solche Abszedierungen auf Grund von Gewebsreizung beobachteten bei Ivalon-Hautprothesen auch Chardack, Hogemann und Martin, diese wiesen auch auf insuffizienten Randschluß hin. Klinisch wurden Ivalon-Schwämme von Taylor und Moncrief an neun Verbrennungspatienten getestet und ungünstig beurteilt, da Ivalon teilweise in der Wunde abgebaut und in die Umgebung abtransportiert wurde, und es in zwei Fällen zu multiplen Abszessen mit nachfolgender letaler Sepsis kam. Bessere kosmetische Ergebnisse als mit herkömmlichen Behandlungsmethoden erzielten im Tierversuch mit Ivalon Martin und Boyer. Auf Grund eigener Versuche hält Contzen Ivalon als Hautprothese für ungeeignet. (1 , 119 , 26 , 101, 153 , 106, 67).

Teflon : hochkristalliner, hydrophober Kuststoff, der durch Suspensionspolymerisation von Tetrafluoräthylen hergestellt wird. Unter allen bekannten Kunststoffen hat Teflon die geringste Wasseraufnahmekapazität.

Als Hautprothese lag dieser Kuststoff bei allen Untersuchern in Filzform vor, über schwammförmiges Teflon wurde nirgends berichtet. Die Filzplatten ließen sich gut in Tierversuchen zum Teil über Monate zum Einheilen bringen (65). Wanke und Ott sehen den größten Nachteil des Teflonfilzes darin, daß nach seiner Entfernung Fasern in der Narbe verbleiben und zu schlechten kosmetischen und funktionellen Ergebnissen führen. Eine zweischichtige, drei bis vier Millimeter dicke Teflonfilzprothese erschien Ott als vielversprechende Weiterentwicklung, die er aber für noch nicht genug ausgereift hielt. Im Tierversuch an Kaninchen führte Ott nach dreiwöchiger Vorbehandlung von Verbrennungswunden mit Teflonfilz Hauttransplantationen stets erfolgreich durch. Klinisch wurde dieses Material von ihm

allerdings nur an einem Patienten erprobt, hierbei kam er zu keinem eindeutigen Ergebnis, das die weitere klinische Verwendung gerechtfertigt hätte.

Dacron : linearer Polyester aus Polyäthylenglykollterephthalat.

Im Vergleich zu Teflon fand Ott unter filzförmigen, 4 mm dicken Filzprothesen aus Dacron stärkere bindegewebige Entzündungsreaktionen.

Köpke verwendete gestrickte Dacron-platten, darunter kam es zum Sekretstau, sodaß sie nach kurzer Zeit abgestoßen wurden.

Bisher konnten sich Kunststoffprothesen in der Klinischen Anwendung nicht durchsetzen. Im Einzelnen entsprachen sie nicht ausreichend den allgemein an einen allogenen Hautersatz gestellten Anforderungen. Contzen und Alexander bezeichneten die zur Verfügung stehenden schaumförmigen Kunststoffe sogar als ungeeignet.

Polyurethanschwamm als synthetische Haut wurde 1961 von Chardach (26) experimentell erprobt. Klinische Untersuchungen zur Deckung von Verbrennungswunden mit Polyurethanschwamm führte Csato (31) 1968 durch und fand das Material für diesen Zweck als sehr geeignet. Alexander (3) und Wheeler (3) entwickelten nach 15-jähriger Erprobung einen synthetischen Hautersatz, der den Forderungen von G. Ott und G. Köpke weitgehend entsprach. Nach klinischer Testung an 102 Patienten mit verschiedenen Indikationen, wie Deckung von frischen Hautentnahmestellen, Wundreinigung und Vorbereitung von Granulationsgewebe zur Annahme von autogenen Transplantaten, hat sich der temporäre Hautersatz, der unter dem Namen Epigard^R vertrieben wird, sehr gut bewährt.

Nach den Untersuchungsergebnissen von Alexander und Wheeler scheint Epigard ein vielversprechender Ersatz mit wirtschaftlichen Vorteilen für die bisher verwendeten allo-und xenogenen temporären Hautprothesen zu sein.

6. Sarkomentstehung durch Kunststoffe

Das Risiko einer Tumorauslösung wurde mit Beginn der Kunststoffprothetischen Chirurgie als wichtige Frage betrachtet. Man ging davon aus, daß Kunststoffprothesen über Jahre hinaus im Gewebe implantiert bleiben. Der Nachweis der Fremdkörper-Sarkombildung bei der Anwendung von Kunststoffimplantaten am Menschen hätte sicher das Ende jeglicher Forschung in der Endo- bzw. Hautprothetik bedeutet.

Entfacht wurde die Diskussion als Turner 1941 Tumorentstehung an Ratten nach subkutanen Implantationen von Bakelitscheibchen nachweisen konnte. Umfangreiche Untersuchungen von Oppenheimer 1948 mit verschiedenen Kunststoff- bzw. Zellophanfolien bei Ratten bestätigten Turners Ergebnisse eindeutig. Versuche zahlreicher Autoren folgten in den nächsten Jahren und erbrachten ähnliche Resultate: Druckrey implantierte anorganische und organische Polymere, Laskin Methylmethacrylate, verschiedene Kunststoffe testeten Hattemar, Schubert, Sollinger, Vollmar und Ott, alle diese Testungen erfolgten im Tierversuch. Alexander konnte 1959 bei Ratten feststellen, daß durch subkutane Implantation von impermeablen Kunststoffen die resultierende Tumorquote der Flächen-größe der Implantate direkt proportional war. In weiteren Versuchen an Ratten mit subkutan implantierten Polyvinylalkohol-Schwämmen (Ivalon) konnte Alexander auch nach 17 Monaten keine Sarkombildung registrieren, wenn die Schwämme eine Dicke von 2mm aufwiesen, während 5mm-dicke Ivalon-Schwämme gleicher Flächengröße eine Tumorausbeute wie gleichgroße impermeable Implantate ergaben (1960). Über 600 chem. Verbindungen, darunter auch Teflon, Dacron und die Polyamide, konnten Vollmar und Ott 1961 auf Grund von Versuchsergebnissen an Ratten als kanzerogen bezeichnen, dabei war die Tumorausbeute eindeutig von der physikalischen Form der Implantate abhängig : solide Scheiben ergaben 21%, perforierte Scheiben 1,6% und pulverförmige Kunststoffe fast keine Sarkome, unabhängig von der chemischen Verbindung. Den Zusammenhang von Porengröße des implantierten Kunststoffs und der Tumorquote erfaßte Goldhaber 1962 bei Mäusen durch subkutan implantierte Millipore-Filter. Hierbei erzeugten Scheibchen mit 450 großen Poren 2,5%, Scheibchen von 100

Porengröße 26,5% und solche mit 50 großen Poren 45,7% Sarkome. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Tumorauslösung durch implantierte Kunststoffe zunimmt, je mehr sich die physikalische Struktur der eines impermeablen Stoffes nähert. (158 , 116 , 34 , 85 , 62, 139, 144, 159, 119, 3, 50, 173)

Goldblatt weist erstmals den Zusammenhang zwischen Stoffwechselstörung an Gewebsgrenzschichten und Krebsentstehung nach. In vitro wandelten sich normale Gewebszellen bei O_2 -Mangel und N_2 -Zufuhr in Krebszellen um, er nahm an, daß es an der Grenzschicht zwischen Gewebe und Implantat zu ähnlichen Störungen und damit zur Krebsauslösung kommt. Diese Annahme bestätigt auch Oettel, der die einseitige Minderversorgung der Zellen einer "Grenzfläche" zum impermeablen Implantat für die Tumorenstehung verantwortlich macht. Im Übrigen lehnt Oettel den Begriff "Kunststoffkrebs" ab und spricht von "Fremdkörpersarkomen", weil Kunststoffe, Metalle und Naturstoffe an Grenzflächen im Tierversuch an Ratten Sarkome erzeugen.

Mohr und Nothdurt implantierten subkutan bei Ratten Hydratzellulose, Polyvinylalkohol, Polystyrol, Gold, Silber, Platin und Elfenbein. Sie nahmen an, daß die Malignisierung von der den Fremdkörper umgebenden Bindegewebskapsel ausgeht. Nach ihren Erkenntnissen ist für die Tumorenstehung nicht die implantierte Substanz, sondern deren Form und Verweildauer im Gewebe entscheidend. Im Parallelversuch an Kaninchen und Meerschweinchen konnte Nothdurt keine Sarkomentstehung beobachten, nach fünfjähriger Beobachtungszeit bestärkte ihn dies in der Annahme, daß bei Ratten eine besondere Neigung zu Sarkombildung besteht.

Die Bisher beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Sarkomentstehung und Kunststoffimplantaten beziehen sich ausschließlich auf Tierversuche, hauptsächlich bei Ratten, bei denen eine besonders ausgeprägte Neigung zur Sarkombildung besteht. Die nunmehr langjährige Erfahrung in der humanmedizinischen Endoprothetik mit großen Metall- und Kunststoffimplantaten in der Knochen- und Gefäßchirurgie ohne Nachweis von Tumorentstehung zeigt, daß sich die in Tierversuchen gewonnenen Ergebnisse über Tumorinduktion durch Fremdkörper nicht auf den Menschen übertragen lassen (174 , 155). K.H. Bauer betont, daß beim Menschen bisher kein Fall einer Tumorentstehung

bekannt geworden ist. Nach der Umfrage von Harris bei 184 amerikanischen Chirurgen fand sich bei insgesamt 16.600 implantierten synthetischen Mammaprothesen kein Fall einer malignen Entartung. (56)

Contzen verneint eindeutig die Möglichkeit einer Krebsentstehung nach Implantation von Kunststoff- oder Metallprothesen beim Menschen. Seiner Ansicht nach ist es mittlerweile bewiesen, daß Kunststoffe beim Menschen keine Kanzerogenität besitzen. (28)

III. Problemdarstellung und Zielsetzung der Arbeit

1. Problemdarstellung

Neben den allgemeinen Behandlungsrichtlinien für Schwer- und Schwerstverbrannte wird heute als wichtiges Therapieprinzip die Frühnekrektomie gefordert. Bei vollständig nekrotisierter Haut gilt die frühestmögliche Exsision mit sofortiger Deckung der Exsisionswunde als Mittel der Wahl (151, 9 , 17).

Es gibt mehrere Gründe für diese Forderung.

Die Nekrosen bilden einen idealen Nährboden für das Bakterienwachstum. Zwar sind 90% aller frischen Verbrennungswunden bis zum 5. Tag relativ keimarm, jedoch ist die Infektionsgefahr innerhalb von 48 - 72 Stunden am größten. Schon am ersten Tag nach dem Trauma beginnt die Bakterieninvasion entlang der Haarfollikel und hat am 4. Tag bereits lymphogen das Subkutangewebe erreicht. Durchschnittlich haben die Bakterien um den 6. Tag gesundes Gewebe erreicht. (151). Trotz Einsatz zahlreicher neuer Antibiotika wird die drohende Allgemeinsepsis erst durch die Beseitigung des als permanente Infektionsquelle fungierenden nekrotischen Wundgewebes wirksam verhindert. Das heißt, der Verbrennungsschock soll möglichst früh entfernt werden, da er einen idealen Nährboden für Bakterien bildet und so als Wundheilungstörfaktor Nr. 1 wirkt. Außerdem wird durch die bakterielle Durchwanderung der Nekrose das darunterliegende gesunde Gewebe ebenfalls kontaminiert, durch die hier verursachte sekundäre Gewebsschädigung wird der Erfolg einer geforderten Deckung mit autologer Haut in Frage gestellt.

Mit Beginn der Rückresorption des Wundödems nach etwa 48 Stunden werden die durch die Hitzeschädigung der Haut entstandenen toxischen Kinine sowie andere biologisch wirksame Proteolyseprodukte in den Organismus eingeschwemmt. Dieser reagiert mit Antikörperbildung und Intoxikationserscheinungen. (69 , 63 , 53 , 83 , 132)

Nicht zuletzt kann nach der Nekrektomie eine Schmerzlinderung verzeichnet werden.

Nach der Nekrektomie entstehen mehr oder weniger tiefreichende Wundflächen, die Folge sind entsprechende Flüssigkeits- Elektrolyth-

und Proteinverluste, ebenso ist die Thermoregulation gestört. Zudem sind die Wunden der bakteriellen Kontamination ausgesetzt. Um dies alles zu verhindern ist die sofortige Wunddeckung notwendig. Die ideale biologische "Deckfolie" ist autogene (Spalt-) Haut. Diese Therapie ist bei ausgedehnten Verbrennungswunden nicht durchführbar. Der schwerverbrannte Patient befindet sich ohnehin in einem reduzierten Allgemeinzustand, die Nekrosenabtragung mit Blutverlust und Narkose bedeutet in dieser Phase einen schwerwiegenden Eingriff für den Gesamtorganismus. Die gleichzeitige Entnahme von Eigenhaut ist eine weitere den Patienten schwächende Traumatisierung und würde das Operationsrisiko erhöhen. Es kommt noch hinzu, daß beim Schwerverbrannten die verbliebene gesunde Haut nur zu einem geringen Prozentsatz als Deckmaterial zur Verfügung steht, d.h. , daß bei diesen Patienten die ohnehin sehr ausgedehnten Wundflächen nicht durch Eigenhautentnahme noch vergrößert werden dürfen. Außerdem ist in der Regel eine vollständige sofortige Deckung mit autogener Haut nicht möglich. Wenn z.B. 50 % der Körperoberfläche verbrannt sind, so lassen sich nicht mehr als 15 bis maximal 20 % der Wundfläche mit Eigenhaut decken (17 , 79).

Da demnach in der Regel für die sofortige Deckung der Verbrennungswunden nicht genügend Eigenhaut zur Verfügung steht, sucht man nach anderen Materialien, welche die zur Wunddeckung notwendigen Eigenschaften aufweisen.

Als nächste Möglichkeit bietet sich allogene Haut, insbesondere Leichhaut als temporäre Wunddeckung an. Diese wäre sicherlich in genügender Menge vorhanden, ihre tatsächliche Beschaffung ist jedoch aus ethischen, organisatorischen und finanziellen Gründen erschwert. Immunologische und mikrobielle Probleme sind außerdem bisher nicht zufriedenstellend gelöst. Die Lagerung und damit die sofortige Verfügbarkeit sind begrenzt. Bei Verwendung von frischer Leichenhaut ist zur Verringerung von immunologischen Abwehrreaktionen eine Zelltypisierung des Spenders innerhalb der ersten 6 Stunden postmortal notwendig, dies setzt einen aufwendigen persönlichen und finanziellen Aufwand voraus. Auch die ^{durch} Verwendung von tiefgekühlter bzw. lyophilisierter Leichhaut lassen sich die genannten Schwierigkeiten nicht ganz umgehen (17).

Eine wesentliche Vereinfachung bringt die Verwendung von Tierhäuten als Interimsdeckung nach Verbrennungen. Die heute am häufigsten verwendete Schweinehaut ist in ausreichenden Mengen bei geringerem finanziellen und organisatorischen Aufwand zu erhalten. Im

Wesentlichen bleiben die Probleme der Aufbereitung, Haltbarkeit und Lagerung, Sterilisierung, sowie der Antigenität bestehen.

Da man bei klinischer Anwendung von allo- und xenogenen Deckmaterialien auch verschiedene Nachteile in Kauf nehmen muß, ist man seit langem auf der Suche nach geeignetem, synthetischen Hautersatz, in der Hoffnung, daß dieser wesentlich kostengünstiger und in unbegrenzten Mengen jederzeit zur Verfügung steht. Hauptvorteile wären eine einfache Lagerung bei Raumtemperatur, die Sterilisierbarkeit, sowie die unbegrenzte Haltbarkeit.

Contzen stellt an eine brauchbare Kunststoff-Hautprothese folgende Anforderungen: "Als Kriterium für die Effektivität solcher temporären Hautprothesen muß die Forderung dienen, daß die Wirkung autologer Hauttransplantate wenigstens zeitweise imitiert wird und daß außerdem lokal günstige Bedingungen für die spätere autologe Hauttransplantation geschaffen werden.

Im einzelnen sollten Hautprothesen

1. eine ausreichende, nach Möglichkeit gewebliche Haftung in Wundbereich, vor allem am Wundgrund erreichen, um einen völligen Wundabschluß ohne Hohlraumbildung, damit a) Verminderung der Wundsekretion, somit des Flüssigkeits- Eiweiß- und Elektrolytverlustes, b) Vermeidung einer bakteriellen Wundinfektion zu gewährleisten;
2. keine Beeinträchtigung, nach Möglichkeit sogar Förderung der im Wundbereich ablaufenden Reparationsvorgänge (Granulationsgewebebildung und Epithelisierung) bedingen;
3. trotz notwendiger Haftung im Wundbereich von diesem leicht lösbar sein, so daß keine, die konsekutive autologe Hauttransplantation störende Schädigung des Wundbettes eintritt.

Von solchen unbelebten Materialien muß verlangt werden, daß diese

1. von den körpereigenen Abwehreinrichtungen nicht zerstört werden, somit
2. keinen, über die lokale Fremdkörperreaktion hinausgehenden Reiz auf das Gewebe ausüben, insbesondere keine Antigenwirkung besitzen,
3. in eine Form gebracht werden können, die das Einspießen von Fibroblasten, damit eine ausreichende Haftung im Wundbereich gestattet und
4. im trockenen und feuchten Zustand elastisch sind und bleiben."

2. Zielsetzung der Arbeit:

Die bisher getesteten synthetischen Hautprothesen wie Dacron^R, Teflon^R und Ivalon^R entsprachen nicht in jeder Hinsicht den Erfordernissen und konnten sich in der klinischen Anwendung nicht durchsetzen (119 , 26) .

Auf der Suche nach einem neuen, für den temporären Hautersatz geeigneten Material wurde eine Polyuretanschaum-Folie entwickelt, die von der Firma Parke-Davis unter dem Namen Epigard^R vertrieben wird und weitgehend den von G.Ott aufgestellten Anforderungen entsprechen soll.

Bei unseren tierexperimentellen Untersuchungen wurde die Frage einer eventuellen Krebsinduktion durch die Polyuretan-Folie nicht behandelt, weil

1. Malignomentstehung durch Kunststoffimplantate nur im Tierversuch beobachtet werden konnten und dabei
2. nur nach sehr langer Implantationszeit vorkommt, während
3. das zu testende Material in der Klinik nur als temporärer Hautersatz gedacht ist und nur kurzzeitig, längstens über einige Wochen zur Anwendung kommen soll.

Selbst bei jahrelanger Implantationsdauer ist beim Menschen noch niemals eine Tumorauslösung durch Kunststoffe bekannt geworden, bei der relativ kurzen Auflagezeit von Epigard ist ein derartiges Risiko mit Sicherheit ausgeschlossen.

Das Ziel dieser Arbeit ist, im Tierversuch die Materialeigenschaften von Epigard als temporärer Hautersatz auf Nekrektomiewunden nach Verbrühungen dritten Grades zu testen. Beurteilt werden:

Veränderungen des Materials während der Auflagedauer, der Wundkontakt, das Verhalten der Wunde unter der Folie und der Einfluß der Prothese auf Bildung von Granulationsgewebe im Wundbett. Insbesondere interessiert die Wirkung der Folie bei der Eindämmung von Wundinfektionen frisch nekrektomierter Verbrühungswunden. Bei akzidentell erfolgten Infektionen während der Behandlung mit Epigard oder experimentell gesetzten Infektionen, soll die Fähigkeit der Folie getestet werden, auf Grund ihrer Beschaffenheit die Wunden durch regelmäßige Wechsel zu reinigen und die Infektionen zu beseitigen.

Abschließend wird auf die prospektive Eignung der behandelten Wunde für eine nachfolgende Hauttransplantation eingegangen.

IV. Experimenteller Teil

1. Materialeigenschaften des Polyurethanschaumstoffes Epigard^R als temporärer Hautersatz

Epigard ist eine zweischichtige Kunststoffolie bestehend aus einer Deckschicht und einer Schaumschicht, beide sind mit einem bindenden Agens aus reinem Polyäthylen-Netz (Delnet^R) allein durch Hitze und ohne chemische Zusätze verbunden. Folgende physikalische Eigenschaften werden beschrieben: Biaxiale mechanische Belastbarkeit, gute Dehnbarkeit, bei Berührung weich und warm, ausgezeichnete Anpassungseigenschaften auf Untergrundunebenheiten, inertes Verhalten gegen Säuren und Basen, gute elektrische und thermische Isolationseigenschaften, niedriger Reibungskoeffizient, das Material ist wasserabstoßend (hydrophob) und nicht quellend.

A , Deckschicht aus mikroporösem Polytetrafluoräthylen- Film (Gore- Tex^R) ist frei von Zusätzen und Extraktivstoffen. Die Farbe ist weiß, zu ca. 30% besteht der Film aus eliptischen Poren mit einer durchschnittlichen Größe von 0,25 m μ , die aber durchwegs unter 0,5 m μ liegen. Sie ist ca. 0,025 mm dick und hat eine Dichte von 0,4 g/ccm.

Bedeutung des mikroporösen Films:

Die trockene, saubere und gasdurchlässige Oberfläche ermöglicht einen Gasaustausch mit Raumluft und verhindert Ausbildung anaerober Keimbesiedelung, fungiert als Barriere, sie ist dicht gegen Flüssigkeiten und Bakterien;

Beispiel: theoretische Größe der Pyocyaneus-Zelle übertrifft Porengröße des mikroporösen Films.

Bakteriendichte-Prüfung durch den Folienhersteller: Epigard-Würfel von 5,08 cm Kantenlänge wurden dampf- oder äthylensterilisiert, dann, wie beim klinischen Gebrauch mit Schaumseite auf Agarplatten gelegt. Die mikroporöse Filmseite wurde mit 0,1 ml einer 24 Std. alten Pyocyaneus-Kultur beimpft und anschließend 6, 12, 24 und 48 Stunden bebrütet: Die immer noch feuchte Schaumseite war in allen Fällen steril.

Bei Versuchen mit anhydriertem Ca-Sulphat wurde festgestellt, daß Wasserdampf die Filmmembran passiert, flüssiges Wasser dagegen nicht (Wiegen der Substanz in bestimmten Zeitabständen).

B, netziger Polyurethanschaum mit einer Dicke von ca. 0,158cm die Anzahl der Poren beträgt 90 ± 20 pro linearem Inch (Inch= 2,54 cm) d.h. 35 ± 7 pro lin. cm. Die Dehnungsmöglichkeit beträgt mindestens 300 % und die Reißfestigkeit mindestens 0,535 kg/qcm bei einer Dichte von 0,0268 g/ccm. Die Forderung zahlreicher Autoren nach der offen-porösen Struktur wird erfüllt.

Bedeutung der Schaumschicht:

Das Schaumgewebe wirkt thrombogenetisch und führt zur Gerinnung des Plasmaexudats, Gewebeflüssigkeit wird aufgenommen, so wird eine feste Haftung mit der Wundfläche bewirkt und eine Struktur gebildet, die das Wachstum von Granulationsgewebe in der Schaumschicht anregen soll.

Allgemeines: Die Schaumschicht neigt zum vergilben, wenn sie längere Zeit dem Licht ausgesetzt ist. Sie kann im Dampfautoklaven oder mittels Äthylenoxyd-Mischung sterilisiert werden, ohne ihre Beschaffenheit zu verändern. Vor Auflage kann sie mit Kochsalz- oder Antibiotikallösung getränkt werden, sie darf aber nicht mit Salben oder Cremes bestrichen sein. Die Folie soll frei von Streifen, Falten, Löchern und Schmutz sein.

2. Methodik

a) Auswahl der Tiere

Auf Grund von Literaturangaben Arturson (7) Mc Carthy (102) erschienen Ratten mit Körpergewichten zwischen 190 und 210 g für Verbrühungsversuche am geeignetsten. Deshalb wurden für die folgenden Versuche Tiere ausgewählt, die 200 ± 10 g wogen. Tiere mit abweichendem Körpergewicht wurden ausgesondert.

Es handelte sich ausschließlich um jungfräuliche weibliche Ratten vom Stamm Sprague- Dawley.

b) Bestimmung der Körperoberfläche bzw. der Verbrühungsfläche der Ratten.

Grundlage der Bestimmung war eine von B. Schildt und A. Nilsson angegebene Methode. (134)

Es wurde je ein Tier mit dem Körpergewicht von 180, 190, 200, 215 und 225 g Körpergewicht ausgewählt, im Äthergefäß getötet und einschließlich Ohren, Schwanz und Pfoten enthäutet.

Danach erfolgte die sofortige Ausbreitung und Auflage der abgezogenen Haut auf durchsichtige Röntgenfilm-Folien, wobei auf Vermeidung von Überdehnung und Faltenbildung geachtet wurde. Die Umrisse der Haut wurden exakt mit einem spitzen Zeichenstift auf die Filmfolie übertragen, dann wurden die so markierten Flächen sorgfältig ausgeschnitten und mit einer Labor-Präzisionswaage gewogen.

Zur Berechnung der Körperoberfläche wurde außerdem das Gewicht eines genau 100 cm² messenden Folienstücks bestimmt.

Die Gesamtkörperoberfläche bzw. die Verbrühungsfläche wurden nach folgender Formel bestimmt:

$$F_g \text{ bzw. } F_v = \frac{100 \times G}{G_f} \quad (\text{cm}^2)$$

F_g = Gesamtkörperoberfläche

F_v = Verbrühungsfläche

G = Gewicht der nach dem Hautumriß ausgeschnittenen Folie

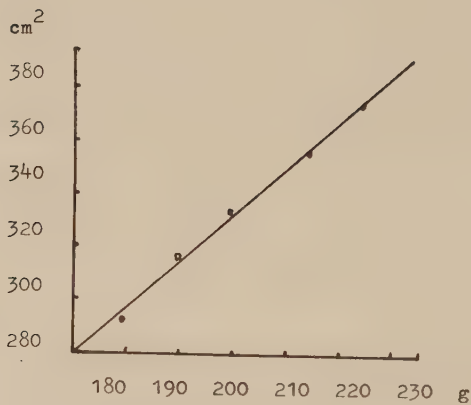
G_f = Gewicht der Folie / 100 cm²

Gewicht des Tieres	Gesamt- Körper- oberfläche (Fg)	Verbrü- hungs- fläche (Fv)	Fv in % der Fg
180 g	293 cm ²	24 cm ²	8,2%
190 g	317 cm ²	24 cm ²	7,6%
200 g	334 cm ²	24 cm ²	7,2%
215 g	356 cm ²	23,5 cm ²	6,6%
225 g	373 cm ²	20 cm ²	5,4%

Die abweichende Größe der Verbrühungsfläche der schwersten Ratte ist dadurch zu erklären, daß das größere Tier in der Verbrühungsmulde nicht so tief durchhing und so die eingetauchte Hautfläche geringer war.

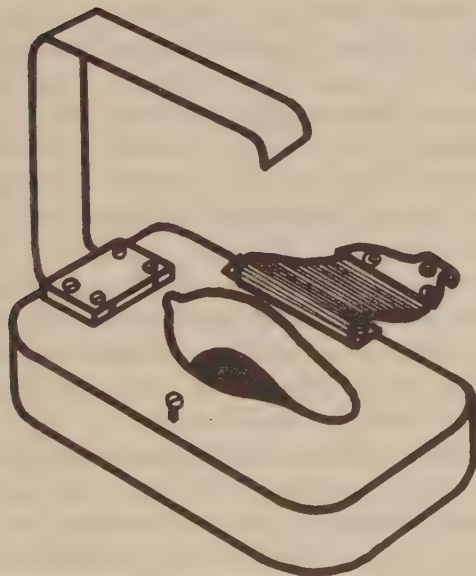
Beziehung von Körpergewicht/Körperoberfläche bei Ratten

Gewicht in g	Oberfläche in cm^2
180 g	293 cm^2
190 g	317 cm^2
200 g	334 cm^2
215 g	356 cm^2
225 g	373 cm^2



Methode zur Erzeugung einer reproduzierbaren, standardisierten Verbrühung bei Ratten nach Schildt B. und Nilsson A.. (134)

Die betäubte Ratte wird in eine Kunststoffmulde gelegt, durch eine Öffnung in der Mulde kann der Rücken des Tieres für eine bestimmte Zeit in heißes Wasser eingetaucht werden. Bei der Verbrühung wird das narkotisierte Tier mit einem breiten Gummiband in der Mulde fixiert. Der Kunststoffblock kann mit einem Haltegriff in das Wasser gehalten werden.



Herstellung der Kunststoffmulde:

Ein totes Tier wird in eine rechteckige Box so eingespannt, daß es mit dem Rücken nach unten etwas durchhängt, es darf den Boden der Box eben berühren. Der Körper wird mit 2-Komponenten-Kunststoff eingegossen (Fenocol=Phenoplastik). Nach Aushärtung wird der Block an der Unterseite abgehobelt, so kann man verschieden große Öffnungen je nach Wunsch erzeugen.

c) Versuchsanordnung

aa) Vorbereitung und Durchführung der Verbrühung

Nach dem Wiegen wurden die gewichtsmäßig geeigneten Tiere zu weiteren Behandlungen narkotisiert. Dazu wurden sie in einen zylindrischen Glastopf von ca. 6 l Volumen gelegt, dessen Boden mit einer äthergetränkten Zellstoffschicht bedeckt war. Das Gefäß wurde mit einer Glasplatte dicht verschlossen. Die richtige Narkosetiefe erkannte man am Sistieren der Barthaarbewegungen, die Tiere wurden dann sofort aus dem Narkosegefäß entfernt.

Zur Steuerung der weiteren Dauer und Tiefe der Narkose wurde eine mit Mull ausgelegte Maske aus Drahtgitter benützt, deren Form der Rattenschnauze entsprach, ähnlich der Schimmelbusch-Narkosemaske in der Humanmedizin. Durch tropfenweises Zugabe von Äther mittels Pipette konnte die Narkosedauer und -tiefe reguliert werden.

Die Vorbereitung und die Durchführung der Verbrühung beanspruchten ca. 20 Min. je Tier, während dieser Zeit mußten die Tiere betäubt sein.

Zuerst wurde die Rückenpartie elektrisch vollständig geschoren, stehengebliebene Haarstoppeln wurden mit Plica^R-Enthaarungscreme entfernt. Die Creme wurde anschließend mit lauwarmem Wasser abgewaschen. Es resultierte eine vollkommen glatte, unverletzte Hautoberfläche.

Die vorbereitete Ratte wurde in eine von B. Schildt und A. Nilsson entwickelte Kunststoffmulde gelegt und darin mit einem breiten, weichen Gummiband locker festgehalten. Am Boden der Mulde befand sich eine ovaläre Öffnung von maximal 8 cm Länge bzw. 3,5 cm Breite. Das Tier lag so in der Mulde, daß der Rücken eben durchhing und sich durch die Öffnung gleichmäßig vorwölbte. Durch den Druck des Gummibandes wurde gewährleistet, daß die Rückenhaut mit dem Öffnungsrand dicht abschloß und dadurch keine Flüssigkeit in die Mulde aufsteigen konnte. Somit entstanden scharf abgegrenzte Verbrühungsflächen.

Anschließend wurde die Verbrühungsmulde in ein Wasserbad mit thermostatgesteuerter Temperatur von exakt 90°C mit ihrer Unterseite eingetaucht. Der ins Wasser ragende Anteil der Rückenhaut

war 20 sec. dem heißen Wasser ausgesetzt, damit wurde eine drittgradige Verbrühung erzeugt, wie von G. Arturson beschrieben. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß keine anderen Körperteile mitverbrüht wurden. (134)

bb) Nekrektomie und Aufbringen des temporären Hautersatzes

Am 5. Tag nach der Verbrühung konnte bei deutlicher Demarkierung der verbrühten Haut an allen Tieren die vollständige Nekrektomie vorgenommen werden. Danach lag die Dorsalfaszie frei.

Entsprechend der Größe der Öffnung der Kunststoffmulde, in der die Verbrühung ausgeführt wurde, schnitt man aus festem Karton eine Schablone zurecht. Nach ihrem Umriß wurden die zum temporären Hautersatz bestimmten Materialplatten (Epigard)gefertigt.

Es folgte die Fixation der Platten atraumatisch mit 4/o-Seralon^R-Eizelknopfnähten. Das Material lag danach faltenlos und ohne Hohlraumbildung der Wundfläche dicht auf. Um einen festen Wundkontakt zu sichern und um die Wunde bzw. den Hautersatz vor Beschädigung zu schützen, wurde den Tieren ein leichter Druckverband angelegt, bestehend aus Mullkompressen und einem darüber, mit zirkulären Pflasterstreifen, befestigten Drahtnetz. Dieses war entsprechend den Konturen des Rattenrückens gebogen und war notwendig, weil sich die Tiere, wie bei Vorversuchen beobachtet, häufig den Hautersatz bzw. den Verband abfraßen. Jeder Verbandwechsel erfolgte ebenfalls in der beschriebenen Weise.

Die Arbeiten wurden unter sterilen Voraussetzungen durchgeführt.

3. Tierversuche

A, Vorversuch zur Ermittlung der durchschnittlichen Zeitdauer der spontanen Wundheilung bei drittgradigen Verbrühungen ohne Therapie.

Grob orientierend soll ein Zeitwert für die Spontanabheilung der Verbrühungen ohne Therapie ermittelt werden, um im Vergleich hierzu eine eventuell mögliche Verkürzung des Behandlungszeitraumes durch die folgenden Methoden beurteilen zu können.

Versuchsanordnung: Insgesamt 5 Tiere wurden nach der standardisierten Methode verbrüht. Die Versuchstiere blieben ohne Behandlung. Der Heilverlauf wurde beobachtet, der Zeitpunkt der spontanen Wundschorf-Demarkierung und der endgültigen Abheilung mit Narbenbildung wurde festgehalten.

Tabelle Vorversuch A:

Durchschnittliche Zeitdauer d.Spontanabheilung d. Verbrühungswunden.

Tier Nr.	Spontane Demarkierung	endgültige Abheilung mit Narbenbildung
A ₁	29. Tag	36. Tag
A ₂	28. Tag	35. Tag
A ₃	31. Tag	40. Tag
A ₄	29. Tag	36. Tag
A ₅	33. Tag	41. Tag
Ø	30 Tage	38 Tage

B, Vorversuch zur Ermittlung der durchschnittlichen Zeitdauer der Wundheilung bei drittgradigen Verbrühungen durch Behandlung mit Sofra-Tüll^R - Gaze.

Im Vergleich zu Vorversuch A soll die durchschnittliche Heildauer der Verbrühungen ermittelt werden. Die Behandlung von Verbrühungswunden mit entsprechender Fettgaze ist durchaus üblich und allgemein verbreitet, Vorteile bei ihrer Anwendung sollen gute Sekret-durchlässigkeit und geringes Verkleben mit der Wunde sein.

Versuchsanordnung : Insgesamt 5 Tiere wurden nach der standardisierten Methode verbrüht, 5 Tage nach der Verbrühung wurde die Nekrektomie durchgeführt. Die Wunden wurden mit Sofra-Tüll^R-Gaze abgedeckt, darüber wurden saugfähige sterile Mullkompressen gelegt, der Verband wurde durch ein entsprechendes Drahtgitternetz geschützt und mit einem zirkulären Pflasterstreifen befestigt. Die Gaze wurde alle 2 Tage gewechselt und der Verband erneuert. Verwendet wurde sterilisierte Sofra-Tüll^R-Gaze 10 x 10cm: Baumwollgewebe in Kohlenwasserstoff-Gel-Grundlage, Framycetinsulfat 1%, Wollwachs 10%, Kohlenwasserstoff-Gel ad 100,0.

Tabelle Vorversuch B:

Durchschnittliche Zeitdauer d. Wundheilung bei Behandlung mit Sofra-Tüll^R - Gaze.

Tier	Nekrektomie	endgültige Abheilung
B ₁	5. Tag	36. Tag
B ₂	5. Tag	32. Tag
B ₃	5. Tag	35. Tag
B ₄	5. Tag	38. Tag
B ₅	5. Tag	32. Tag
Ø		35 Tage

Beobachtungen: Nach Resorption des ausgeprägten Wundödems bildete sich nach ca. 3 - 5 Tagen ein harter Verbrühungsschorf, dabei war eine zunächst mäßige Schrumpfung der Verbrühungsfläche festzustellen. Bei weiterer Schrumpfungstendenz kam es zu einer Abhebung des Schorfes vom Rand her mit gleichzeitiger Epithelunterwanderung. Unter dem Schorf bildeten sich teilweise schmierig-fibrinöse Beläge. Nach spontaner Demarkierung des Wundschorfs heilten die Wunden schließlich unter starker Schrumpfung, Narben- und Kelloidbildung ab.

Beobachtungen: Die Handhabung der Gaze war einfach, sie ließ sich zunächst leicht von der Wunde lösen, zu einem wesentlichen Sekretstau kam es nicht. Nach dem 2. - 3. Verbandwechsel hatte sich auf allen Wunden ein durchgehend kräftiger Fibrinbelag gebildet mit dem die Gaze verklebt war, diese ließ sich schlecht von der Wundfläche lösen.

Nach der ersten Behandlungswoche zunehmende Exsudatbildung und beginnende Infektionen, schmierige Belägen und süßlicher Geruch. Trotz offensichtlicher Infektion kam es bei Sekundärheilung unter Wundschrumpfung zu einer fortschreitenden Epithelisierung der Wunden vom Rand her. Die Wundschrumpfung war jedoch weitweniger ausgeprägt als bei unbehandelten Tieren, die Narben waren glatt und gleichmäßig.

Die Behandlungsdauer bis zur endgültigen Abheilung war im Vergleich zur Spontanabheilung durchschnittlich nur wenig verkürzt.

C, Vorversuch zur Beobachtung der Materialeigenschaften der Epigard-Folie im Wundbett über einen längeren Zeitraum (3 Wochen) ohne Wechsel des Abdeckmaterials.

Da keine eigenen Erfahrungen über Epigard vorliegen, handelt es sich hier um einen rein orientierenden Versuch, um das Material, sein Verhalten im Wundbett und die Wundreaktion auf das Material kennenzulernen. Veränderung der Wunde und der Folie während des Behandlungszeitraums (3 Wochen) werden beobachtet.

Der Versuch sollte dazu dienen, um auf Grund seiner Ergebnisse weitere differenzierte Versuche aufzubauen.

Versuchsanordnung: Insgesamt 5 Tiere wurden nach der standardisierten Methode verbrüht, 5 Tage nach der Verbrühung wurde die Nekrektomie durchgeführt. Den Verbrühungsflächen entsprechende Folienstücke wurden spannungsfrei, faltenlos und ohne Hohlraumbildung auf den Wunden fixiert. Abdeckung mit üblichem Verband mit Drahtgitter. Der Verband wurde täglich gewechselt, dabei wurden das Aussehen von Folie und Wunde beurteilt. Um den Randschluß, die Haftung der Folie und die Qualität der Granulationen zu prüfen wurde die Abdeckung täglich bei allen Tieren an verschiedenen Stellen angehoben.

Tabelle Vorversuch C :

Beobachtungen der Materialeigenschaften der Polyurethan-Folie im Wundbett.

Tier Nr.	Verfärbung	Induration und Faltenbildung	vollständ. Einwachsen
C ₁	4. Tag	6. Tag	11. Tag
C ₂	4. Tag	5. Tag	9. Tag
C ₃	5. Tag	7. Tag	14. Tag
C ₄	6. Tag	8. Tag	17. Tag
C ₅	4. Tag	6. Tag	11. Tag
Ø	4 Tage	6 Tage	12 Tage

Beobachtungen: Die Folie war leicht zu handhaben, sie ließ sich leicht in der gewünschten Form zurechtschneiden, sie war gut und fest zu fixieren und legte sich Dank ihrer Elastizität überall gleichmäßig und dicht den Wundflächen an. Bereits nach 24 Stunden war eine unverrückbar feste Haftung im Wundbett vorhanden, die Folie war vom Rand her leicht abhebbar. Ab dem 3. Tag bestand eine ausgezeichnete Haftung und ein dichter Randschluß, die Folie konnte nur gegen einen gewissen Widerstand hochgehoben werden. Am Rand ließen sich saubere Granulationen erkennen. Die der Wundfläche zugekehrte unterste Porenschicht erschien gelb-rötlich verfärbt, als Zeichen möglicher Zellinfiltration; sonst war die Folie in Farbe und Konsistenz unverändert. Um den 4. Tag wurde die Folien-Oberfläche leicht glasig und verhärtete sich unter Gelbfärbung langsam. Sie wurde täglich schwerer abziehbar, die Prüfung am Rand ging mit Wundverletzung einher, gesunde Granulationen wurden unter Blutungen abgerissen. Die Zellinvasion hatte die gesamte Dicke des Schaumgewebes eingenommen. Ab dem 6. Tag begann das Material unter geringer Schrumpfung und Faltenbildung zu indurieren, das Abheben vom Rand gelang nicht mehr. Um den 10.- 14. Tag blieb beim groben Versuch die Folie abzureißen die Schaumschicht unlösbar im Gewebe, während sich die Deckschicht teilweise davon löste, das Material war fest eingewachsen. Die Abdeckung hatte sich braun verfärbt und war hart geworden. Im weiteren Beobachtungsverlauf ergaben sich keine Veränderungen mehr, sodaß der Versuch nach 3 Wochen abgebrochen wurde. Akzidentelle Infektionen wurden nicht beobachtet.

Folgerung: Der Polyurethanschaumstoff wird offensichtlich während der Auflagedauer mit Zellgewebe durchsetzt und verwächst schließlich mit dem Organismus, somit entspricht Epigard einer echten Hautprothese gemäß der Definition von G. Ott.

Bezüglich der Verwendung von Epigard als temporärem Hautersatz ergibt sich, daß ein ununterbrochenes Liegenlassen der Folie über mehr als 6 - 8 Tage nicht sinnvoll erscheint, da das Material zu diesem Zeitpunkt seine ursprünglichen physikalischen Eigenschaften verliert und nicht mehr von der Wundfläche abgelöst werden kann.

D, Makroskopische und histologische Beobachtungen bei der Behandlung von nekrektomierten drittgradigen Verbrühungswunden mit Epigard als temporärem Hautersatz ohne Wechsel des Abdeckmaterials. Aussondern der akzidentell infizierten Versuchstiere.

Im Anschluß soll herausgefunden werden zu welchem Zeitpunkt die Folie noch leicht und ohne Wundschädigung vollständig abgelöst werden kann. Hauptsächlich interessiert die Wirkung des Hautersatzes auf den Wundgrund, inwiefern eine Granulationsbildung gefördert wird und ein Schutz gegen Wundinfektion besteht. Dokumentiert wird die Wundreaktion durch tägliche histologische Befunde.

Versuchsanordnung: Insgesamt 30 Tiere wurden in der angegebenen Weise verbrüht, nekrektomiert und mit Epigard gedeckt. Das Deckmaterial verblieb ohne Wechsel auf der Wunde, Beobachtungszeitraum insgesamt 11 Tage. Bei Gruppen von jeweils drei Tieren wurden aus dem Zentrum der Abdeckfläche am 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., 9., 10. und 11. Tag Biopsien von Epigard zusammen mit Wundbettanteilen entnommen. Anschließend wurde die Folie vollständig abgezogen und die Beschaffenheit des Wundgrundes beurteilt. Akzidentell infizierte Tiere wurden ausgesondert und dem Versuch F zugeführt.

Beobachtungen (makroskopisch): Epigard legte sich nach Fixierung der Wundfläche überall gleichmäßig an und haftete auf der plasmafeuchten Wundfläche. Beim Abziehen der Folie nach 48 Stunden, haftete diese an der ganzen Abdeckfläche unverrückbar an, sie war jedoch sehr leicht abhebbar, saubere, dünne und noch etwas blasse Granulation ließen sich bereits auf dem Wundgrund erkennen.

Am dritten Tag ließ sich die noch unverändert weiche und elastische und faltenlos anliegende Folie gegen einen leichten Widerstand, als Zeichen guter Haftung, problemlos abziehen. Dabei konnte man auf der Wundfläche minimale, punktförmige Blutungen feststellen, unter Epigard hatte sich bereits ein durchgehender, sauberer, hellroter und noch durchscheinender Granulationsrasen gebildet, der frei von jeglichem Fibrinbelag war. Der Randschluß war überall lückenlos und dicht.

Ab dem vierten Tag begann sich die Folie etwas zu verändern, sie begann sich gering zu verfärben, die ursprüngliche Elastizität und

Geschmeidigkeit verloren sich langsam. Bemerkenswert war die gute Haftung und der gute Randschluß. Das Abziehen war bereits etwas erschwert, die punktuellen Blutungen auf der Wunde waren heftiger. Eine gut und durchgehend ausgebildete Granulationsfläche war sauber und fibrinfrei.

Ab dem 5. bis 6. Tag zeigte Epigard einen deutlichen Elastizitätsverlust mit beginnender Faltenbildung, Schrumpfung und Induration. Die Haftung und der Randschluß erschienen nun noch fester. Das Abziehen der Folie mußte durch kräftigen Zug geschehen, dabei kam es zu Beschädigungen der Wundfläche mit heftigen Blutungen durch das Abreißen ganzer Streifen von Granulationsgewebe. Die vorhandenen Granulationen waren durchgehend dicht, kräftig und leuchtend rot, sowie frei von Fibrinbelägen.

Um den 8. bis 9. Tag hatte Epigard unter weiterer Schrumpfung und Faltenbildung eine gelblich-bräunliche Verfärbung angenommen. Der Hautersatz haftete so fest auf der Wunde, daß er nur sehr mühevoll abgerissen werden konnte, dabei wurde die bisher erzeugte Granulationsschicht vollständig mit abgelöst, zurück blieb eine frische, stark blutende Wunde.

Vom 10. bis 11. Tag war Epigard so fest mit dem Organismus verwachsen, daß es, außer durch Excision nicht wieder entfernt werden konnte. Die Verhärtung und Verfärbung hatten weiter zugenommen.

Bei einer Anzahl von 4 Tieren (13 %) war es zu Wundinfektionen gekommen, Kriterien zur Feststellung einer Wundinfektion waren: Fibrin- und Serombildung, süßlicher Geruch. Diese Tiere wurden ausgesondert und nicht biopsiert.

Folgerung: Durch die Behandlung von Verbrühungswunden durch Epigard lassen sich gesunde, saubere und kräftig ausgebildete Granulationen erzielen. Am dritten Tag der Behandlung erscheint das Granulationsgewebe für eine eventuelle spätere Transplantationsmöglichkeit noch nicht ausreichend. Während in den folgenden Tagen das Wundbett besser konditioniert wird, werden aber bedingt durch die gute Haftung immer größere Streifen von intakten Granulationen bei der Folienentfernung zerstört. Die Folie kann nur bis zum dritten Tag noch leicht und ohne Wundläsionen entfernt werden, die Ausbildung des Granulationsgewebes ist aber zu diesem Zeitpunkt noch nicht zufriedenstellend, deshalb erschien zur Förderung der Granulationsbildung ein mehrmaliger Folienwechsel im Abstand von drei Tagen

sinnvoll. So scheint auch eine problemlose und schmerzfreie Handhabung gewährleistet zu sein, besonders auch wegen der später zu erwartenden Induration, die mit Gewebsirritation und Behinderung der Beweglichkeit einhergehen kann.

Histologie: Am 2. Tag findet sich eine leichte zellige Durchsetzung der Hohlräume des Schaumstoffes mit Granulozyten. Zum Wundbett hin läßt sich eine Anreicherung von fibrinreichem Sekret und einem geringradigen Granulozytenwall feststellen. Am 3. Tag reichen Gefäßsprossen an die Grenze des Polyurethanschaumstoffes heran. Neben dem Exsudat und den Granulozyten haben einige Histiozyten die dem Wundbett zugewandten untersten Strukturen des Epigards umschlossen, d.h. zu diesem Zeitpunkt besteht bereits eine feste Verbindung mit dem Wundgrund. Am 5. Tag sind in der Regel die Bestandteile des Epigards von einem zellreichen Granulationsgewebe mit Kapillarsprossen umgeben.

Tabelle Versuch D:

Material- und Wundverhalten bei der ununterbrochenen Behandlung mit Epigard.

	Folien- abnahme	Wund- läsion	Granulation Qualität	Fibrin- belag	Serom	Infektion	Verhärtung Schrumpfung	Haft- Verhalten	Rand- schluß	Tier Nr.
2.Tag	-	-	(+)	-	-	-	-	(+)	(+)	D1
	-	-	-	(+)	(+)	-	-	-	-	D2
	-	-	(+)	-	-	-	-	(+)	(+)	D3
3.Tag	-	-	+	-	-	-	-	+	+	D4
	-	-	+	-	-	-	-	+	+	D5
	-	-	+	-	-	-	-	+	+	D6
4.Tag	(+)	+	+	-	-	-	-	++	++	D7
	(+)	+	-	-	-	(+)	++	++	++	D8
	+	-	+	+	-	-	-	-	-	D9
5.Tag	+	++	-	-	-	-	+	++	++	D10
	+	++	-	-	-	(+)	++	++	++	D11
	+	(+)	-	-	-	-	+	++	++	D12
6.Tag	++	++	-	-	-	-	+	++	++	D13
	++	+	-	-	-	-	+	++	++	D14
	++	-	-	-	-	-	+	++	++	D15
7.Tag	++	(+)	-	-	-	-	+	++	++	D16
	++	-	-	-	-	-	++	++	++	D17
	-	-	+	+	+	+	+	-	-	D18
8.Tag	++	-	-	-	-	-	++	++	++	D19
	++	-	-	-	-	-	+	++	++	D20
	++	-	++	++	+	+	-	-	-	D21
9.Tag	+++	-	-	-	-	-	++	++	++	D22
	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++	D23
	-	-	-	-	-	-	++	+++	+++	D24
10.Tag	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D25
	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D26
	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D27
11.Tag	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D28
	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D29
	-	-	-	-	-	-	+++	+++	+++	D30

Zeichenerklärung: - heißt nicht vorhanden, (+) heißt wenig ausgeprägt, + heißt gut ausgeprägt, ++ heißt stark ausgeprägt, +++ heißt außerordentlich stark ausgeprägt.

E, Makroskopische und histologische Beobachtungen bei der Behandlung von nekrektomierten drittgradigen Verbrühungswunden mit Epigard als temporären Hautersatz mit zwischenzeitlichem Wechsel des Abdeckmaterials.

Nach den bisherigen Erfahrungen ist es ratsam Epigard bei der Verwendung als temporärem Hautersatz spätestens am dritten Tag nach der Auflage zu wechseln. Sinn dieses Verfahrens soll sein, kräftige gesunde Granulationen zu erzeugen, die die beste Voraussetzung für eine eventuelle, entgeltliche Hautdeckung garantieren.

Versuchsanordnung: Insgesamt 30 Tiere wurden in der angegebenen Weise verbrüht, nekrektomiert und mit Epigard gedeckt. Das Deckmaterial wurde am 3. und 6. Tag nach der Erstaufgabe bei allen Tieren gewechselt, die Behandlung erstreckte sich über insgesamt 9 Tage. Beobachtet wurde die jeweilige Beschaffenheit der Wundgranulationen. Vor den Wechseln wurden bei Gruppen von jeweils 5 Tieren Biopsien von Epigard zusammen mit Wundbettanteilen entnommen.

Akzidentell infizierte Tiere wurden ausgesondert und dem Versuch F zugeführt.

Beobachtungen (makroskopische): Beim ersten Verbandswechsel am dritten Tag lag die Folie überall gut und faltenlos an, sie war in Farbe und Konsistenz unverändert. Die Haftung im Wundbett war gut, der Randschluß fest, trotzdem ließ sich das Material leicht von der Wunde lösen. Dabei entstanden minimale Blutungen auf der Wunde, die Granulationsflächen blieben jedoch völlig intakt. Ein geschlossener, leuchtend roter Granulationsrasen hatte sich ausgebildet, er war aber noch dünn und transparent.

Infektionen traten bei 2 Tieren auf, dort waren die Granulationen wenig bis gar nicht ausgebildet, statt dessen fanden sich dünne Fibrinbeläge mit teilweiser Serom- und Eiterbildung. Die Folie haften schlecht oder überhaupt nicht, sie hatte sich mit seröser Flüssigkeit vollgesogen und war gelblich-glasig verfärbt. Die Ränder der Folie begannen sich auswärts zu rollen. Beide infizierten Tiere wurden ausgesondert.

Am sechsten Tag lag die Folie wiederum faltenlos und glatt auf der Wunde, sie war weich und geschmeidig, Indurationen waren keine vorhanden. Trotz guter Haftung und ausgezeichnetem Randschluß ließ sich Epigard einfach von der Wunde abziehen, dabei konnten wieder kleinste Blutungen beobachtet werden. Die durchgehenden und unverletzten Granulationen waren gleichmäßig hoch und kräftig ausgebildet, sie waren gut durchblutet und leuchtend rot, sauber und ohne Fibrinbeläge.

Erneut waren 2 Tiere infiziert, die Folie haftete schlecht und war teilweise spontan abgehoben. Unter der mit Sekret vollgesogenen Abdeckung war es zu Fibrin- und Eiterbildung, sowie Sekretstau gekommen. Granulationen, die man bereits am dritten Tag festgestellt hatte, waren nekrotisch aufgelöst. Die infizierten Tiere wurden ausgesondert.

Bei weiteren 2 Tieren waren die Granulationen ein klein wenig blasser und die Folie haftet an einzelnen Stellen nicht ganz so fest.

Am neunten Tag sind die Eigenschaften der Folie unverändert gut, man hat den Eindruck, als würde das Material noch besser haften, es ließ sich jedoch noch mühelos entfernen, wie zuvor traten kleinste Blutungen auf. Die sauberen und durchgehenden Granulationen waren nun noch kräftiger, an zahlreichen Stellen zeigten sich jetzt kleine, im Durchmesser 1 - 3 mm große Granulationswärrchen im Sinne einer überschießenden Granulationsgewebebildung.

2 Tiere waren beim zweiten Wechsel schon durch blässere Granulationen aufgefallen, jetzt hatte sich unter süßlicher Geruchsbildung die Infektion manifestiert. Bei einem Tier waren noch dünne, fibrinbelegte Granulationen zu erkennen, bei dem anderen waren sie zerstört, die Wunde war dick mit Eiter und Serom bedeckt. Die Folie selbst war durch Serom und Eiter von der Wunde abgehoben worden und hatte sich wie am dritten Tag beschrieben verändert. Alle infizierten Tiere wurden dem Versuch F zugeführt.

Folgerung: Durch den Wechsel von Epigard alle 3 Tage bleibt die Folie während der jeweiligen Auflagedauer weich, elastisch und geschmeidig, sie induriert nicht, schrumpft nicht und wirft keine Falten. Sie haftet bald nach der Auflage fest auf der Wunde und dichtet die Wunde durch guten Randschluß ab, dadurch ist ein guter Schutz gegen Bakterienkontamination und Wundinfektion gegeben.

Trotz der guten Haftung werden beim Folienwechsel keine Granulationen verletzt. Durch einmaligen Wechsel lassen sich bereits am sechsten Tag gleichmäßige, saubere, dichte, kräftige und bestens vaskularisierte Granulationsflächen erzeugen. Ein zweimaliger Wechsel mit der Behandlungsdauer von 9 Tagen erbringt im Vergleich hierzu keine Vorteile: durch den zusätzlichen Wechsel erhöht sich das Risiko einer bakteriellen Kontamination, die Granulationen sind zwar kräftig und gut durchblutet, überschießende Granulationsgewebsbildung wirkt jedoch störend und ist für spätere starke Narbenbildung verantwortlich zu machen. Die günstige Beeinflussung der Wundheilungsvorgänge, insbesondere der Granulationsgewebsbildung, nach einmaligem Wechsel von Epigard, lassen bereits am sechsten Tag nach der Nekrektomie die günstigsten Voraussetzungen für eine spätere entgeltige Defektdeckung mit Eigenhaut entstehen. Dazu muß der temporäre Hautersatz auch leicht von der Wunde zu lösen sein, um das neugebildete Transplantatlager nicht zu beschädigen.

Die Infektionen bei einigen Tieren können durch einen möglichen, lockeren Randschluß bedingt sein, die Wunden können aber auch direkt nach der Nekrektomie kontaminiert worden sein, während des Folienwechsels ist eine erneute Kontamination möglich. Bedeutsam ist vielleicht auch, daß die Versuchstiere nicht keimfrei gehalten werden konnten.

Histologie: Die histologischen Befunde sind für die ersten drei Tage dem Versuch D entsprechend. Nach dem Wechsel kommt es zu einem raschen Einwachsen des Granulationsgewebes sowie der Kapillarsprossen und zwar in der Regel schon zwei Tage nach der Wundabdeckung und bietet so ideale Anheilbedingungen für ein folgendes Autotransplantat.

Tabelle 1 Versuch E:

Material und Wundverhalten bei Wundabdeckung mit Epigard mit
Folienwechsel jeden dritten Tag.

	3.Tag/1.Wechsel				6.Tag/2.Wechsel				9.Tag/Folienab- nahme			
Tier Nr.	Granulation Qualität	Fibrin- belag	Haft- verhalten	Serom u. Infektion	Granulation Qualität	Fibrin- belag	Haft- verhalten	Serom u. Infektion	Granulation Qualität	Fibrin- belag	Haft- verhalten	Serom u. Infektion
E1	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E2	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E3	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E4	+	-	+	-	(+)	(+)	+	-	(+)	+	(+)	+F
E5	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E6	-	+	-	+F								
E7	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E8	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E9	(+)	-	+	-	-	+	-	+F				
E10	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E11	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E12	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E13	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E14	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E15	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E16	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E17	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E18	+	-	+	-	(+)	(+)	(+)	(+)	-	++	-	+F
E19	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E20	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E21	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E22	-	++	(+)	+F								
E23	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E24	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E25	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E26	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E27	(+)	(+)	(+)	-	-	+	-	+F				
E28	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E29	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-
E30	+	-	+	-	++	-	+	-	++	-	++	-

Tabelle 2 Versuch E:

Akzidentelle prozentuale Infektionsrate bei Wundabdeckung mit Epigard mit Folienwechsel jeden dritten Tag.

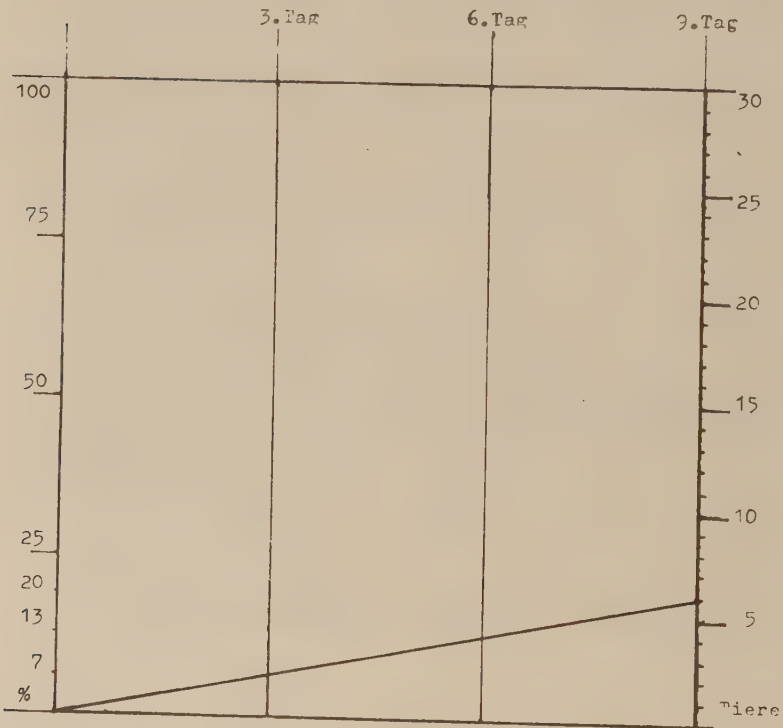
Bei Wundbehandlung mit Epigard waren infiziert: am

3. Tag = 1. Folienwechsel : 2 Tiere = 7 %

6. Tag = 2. Folienwechsel : 4 Tiere = 13 %

9. Tag = Folienabnahme : 6 Tiere = 20 %

Die Prozentangaben sind auf- oder abgerundet.



F, Behandlung der akzidentell infizierten Versuchstiere mit Epigard in regelmäßigen kurzen Zeitabständen (24 Stunden) zur Wundinfektionseindämmung und Wundsäuberung.

Herausgefunden werden soll, ob der Polyurethanschäumstoff Epigard auf Grund seiner Struktur in der Lage ist akzidentell infizierte Verbrühungswunden durch wiederholte Wundabdeckung zu reinigen.

Versuchsanordnung: akzidentell infizierte Tiere aus den Versuchen D und E werden sofort nach der Aussonderung in der beschriebenen Weise mit frischer steriler Epigardfolie ohne irgendwelche Zusätze abgedeckt. Der Folienwechsel erfolgt nun bei allen Tieren im Abstand von 24 Stunden. Diese Art der Behandlung wird 10 Tage lang fortgesetzt, bis die Infektions- und Entzündungszeichen verschwunden und die Wunden gereinigt sind. In den Versuch wurden folgende Tiere eingebracht : D2,D9, D18, D21, E4, E6, E9, E18, E22 und E27. Dokumentiert wird die Wundreaktion durch tägliche histologische Befunde.

Beobachtungen: Wundflächen mit dünner Fibrinschicht und geringer

Serom-und Eiterbildung erschienen schon nach drei Tagen bei regelmäßigem Folienwechsel gereinigt, unter der Folie erschienen bereits zu diesem Zeitpunkt erste Granulationen, die sich bei weiterer Behandlung ausdehnten und schließlich schon nach 5 - 6 Tagen gleichmäßig die gesamte Wundfläche bedeckten, sämtliche Entzündungszeichen waren zurückgegangen. Eine Reinfektion während des Behandlungszeitraums wurde nicht beobachtet. Massiv infizierte Tiere mit starken Serom- und Eiterauflagen ließen sich nicht durch diese Methode von der Infektion befreien. Die Folie saugte sich schnell mit Sekret voll, verlor aber dadurch ihre durch die Schwammstruktur bedingte Eigenschaft, Gewebsflüssigkeit und Zelldetritus aufnehmen zu können. Durch diese Veränderung wirkte die Abdeckung eher als eine Art Occlusivverband, unter dem sich die Infektion nur noch weiter ausbreitete. Man kann sagen, daß das Epigard auf der vereiterten Wunde regelrecht davonschwamm.

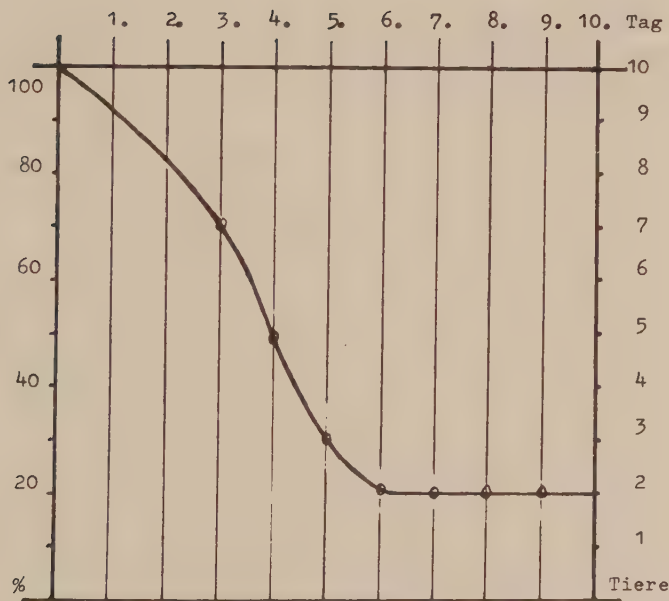
Folgerung: Durch wiederholte Abdeckung infizierter Wunden läßt sich die Infektion beseitigen, die Wunden reinigen sich, bis sich schließlich Granulationsgewebe bildet und in die Matrix der Folie einwächst. So entstehen Granulationsflächen, die durchaus für eine Hauttransplantation geeignet sind. Wegen der offenporösen Schwammstruktur ist Epigard in der Lage Exsudat, Bakterien oder Zellschutt aufzunehmen, sodaß die Wunden von Nekrosen befreit und Sekretansammlungen verhindert werden.

Histologie: Solange die Infektion manifest ist, bildet sich zwischen kapillarreichem Granulationsgewebe und der Zone der Schaumstoffbestandteile ein granulozytenreicher Wall, der offenbar das Eindringen des Granulationsgewebes in den Schaumstoff verhindert. Nach mehrfachem Verbandwechsel verschwindet jedoch regelmäßig der Leukozytenwall, die Einsprossung der Fibroblasten beginnt und die Wundhaftung vollzieht sich störungsfrei.

Tabelle Versuch F:

Prozentuale Abnahme der Infektions- und Entzündungszeichen unter der Behandlung von Epigard mit täglichem Wechsel.

In der Graphik ist der Zeitpunkt dargestellt, an dem die Wunde frei von Eiter, Serom und Fibrinbelägen ist, die Entzündungszeichen verschwunden sind und erste, saubere Granulationsbildung erkennbar ist. Bei zwei Tieren war die Behandlung erfolglos.



G, Behandlung experimentell- infizierter drittgradiger Verbrühungswunden nach der Nekrektomie in regelmäßigen Zeitabständen (24 Stunden) zur Wundinfektionseindämmung und Wundsäuberung.

Dieser Versuch entspricht in seinem Ziel dem Versuch F, die Verbrühungswunden werden kontrolliert mit Pyocyaneus-Keimen kontaminiert.

Versuchsanordnung: Eine Pyocyaneus-Kultur wird auf einer Agarplatte mit 20 ml destilliertem Wasser aufgeschwemmt, von dieser Lösung wird je 1 ml pro Tier mit einer Insulinspritze auf die frischen Nekrektomiewunden von 10 Versuchstieren aufgebracht, anschließend wird sofort Epigard aufgelegt und in der beschriebenen Art fixiert. Die Folie wurde alle 24 Stunden entfernt und durch eine frische ersetzt. Beobachtet wird das Folienverhalten und ihr Einfluß auf die Infektionseindämmung und die Wundreinigung. Beobachtungszeitraum über 10 Tage.

Beobachtungen: Bereits nach 24 Stunden hatte sich auf den Wundflächen eine grünliche, typisch süßlich riechende Eiterschicht ausgebreitet. Die Auflagen waren von Exsudat durchtränkt und hatten die grünliche Farbe angenommen. Erst nach mehrmaligem Wechsel gelang es einige der Wunden zu reinigen und die Infektionszeichen zum Schwinden zu bringen. Auch am 10. Tage waren noch nicht einmal die Hälfte der Wundflächen von sauberen Granulationsflächen bedeckt. Bei den übrigen Fällen konnte die Progredienz des Keimwachstums und die Wundeiterung sowie die Gewebszerstörung nicht aufgehalten werden. Dabei haftete ab dem vierten Tag die Folie überhaupt nicht mehr und war praktisch sinnlos, eine Besserungstendenz zeichnete sich auch nicht ab. Auch hier hatte man den Eindruck, als fungiere die Folie als undurchlässiger Occlusivverband, der eine Infektionsausbreitung erst recht förderte. Bei der massiven Infektionsausbreitung war die Folie schon nach wenigen Stunden durchtränkt und so ihrer Funktion beraubt und völlig nutzlos.

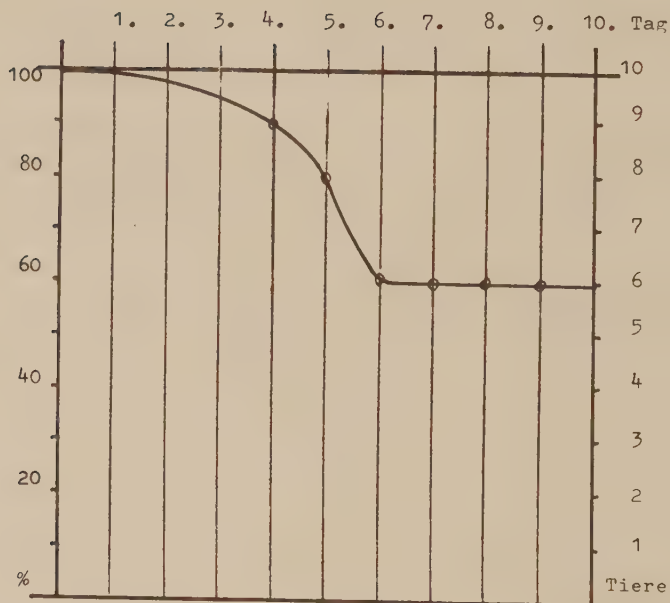
Folgerung: Bei massiver Infektionsausbreitung hat die Epigard-Folie nur einen bedingten Wert, es gelingt zwar nahezu die Hälfte der Wunden zu reinigen, bei weiter fortgeschrittener Infektion kann aber eine alleinige Behandlung durch Epigard nicht ausreichend sein, d.h. mechanische Wundreinigung oder antibiotische Zusatztherapie müßten zusätzlich angewandt werden.

Wenn die Folie von Wundsekret durchtränkt ist, so verliert die offen-poröse Schaumstruktur ihren Charakter und wird zwecklos. Hier wäre ein Folienwechsel zweimal am Tage zu empfehlen.

Tabelle Versuch G:

Prozentuale Abnahme der Infektions- und Entzündungszeichen unter der Behandlung von Epigard mit täglichem Wechsel.

In der Graphik ist der Zeitpunkt dargestellt, an dem die Wunde frei von Eiter, Serom und Fibrinbelägen ist, die Entzündungszeichen verschwunden sind und erste saubere Granulationsbildung erkennbar ist. Bei sechs Tieren war die Behandlung erfolglos.



5. Zusammenfassung der experimentellen Ergebnisse

Im Vorversuch an Sprague-Dawley-Ratten wurde die spontane Abheilungszeit von standardisierten drittgradigen Verbrühungswunden ohne Nekrektomie oder weitere Behandlungsmaßnahmen mit durchschnittlich 38 Tagen bestimmt. Im zweiten Vorversuch wurden die Wundnekrosen am 5. Tag nach der Verbrühung exzidiert und anschließend Sofratüll^R-Fettgaze als Wundverband aufgelegt: Der Heilverlauf war dadurch mit durchschnittlich 35 Tagen gegenüber unbehandelten Tieren nicht wesentlich verkürzt. Die mit Fettgaze behandelten Wunden waren durchwegs mit Fibrinbelägen überzogen und auf Grund mangelnder Granulationstendenz für eine Hauttransplantation ungeeignet. Bei diesen beiden Vorversuchen heilten die Wunden mit starker Schrumpfungstendenz und unter Bildung von Narben ab.

Danach beobachtet man das Materialverhalten der Epigard-Folie im Wundbett bei längerer Auflagedauer. Dabei zeigte sich, daß die Folie nach durchschnittlich sechs Tagen unter Faltenbildung verhärtete und nach zwölf Tagen so fest mit der Wundfläche verbunden war, daß sie sich nicht mehr ablösen ließ.

Daraufhin wurde die Folie ohne Wechsel bis maximal elf Tage in Situ belassen, am jeweiligen Tag wurde sie abgezogen. Bereits nach 48 Stunden haftete die Folie auf der Unterlage. Bis einschließlich 3. Tag konnte man sie ohne Verletzung der Granulationsfläche ablösen, in Form und Aussehen hatte sich das Material nicht verändert. Bei einer Auflagedauer von mehr als drei Tagen riß man mit der Folie immer größere Bereiche des Granulationsgewebes ab, dabei verlor sie zunehmend ihre Elastizität und Flexibilität. Bemerkenswert war der bereits am 3. Tag deutlich ausgebildete Granulationsrasen. Aus diesem Versuch ging hervor, daß die Folie nicht länger als drei Tage auf der Wunde ohne Wechsel belassen werden sollte. Durch histologische Untersuchungen ließ sich das Einwachsen von Fibroblasten und Granulationsgewebe mit Kapillarsprossen in den Schaumstoff nachweisen.

Im Folgenden wurde die Folie nach jeweils drei Tagen gewechselt. Am sechsten Tag, d.h. nach einmaligem Folienwechsel, war die Granulationsfläche so kräftig ausgebildet und vaskularisiert, daß sie für eine Hauttransplantation geeignet schien. Die Wundbehandlung bis zum neunten Tag mit einem weiteren Folienwechsel brachte keine Vorteile und die Infektionsrate stieg an.

Bei akzidentellen Wundinfektionen konnten durch täglichen Folienwechsel die Wunden gereinigt und die Infektionen zum Verschwinden gebracht werden, schließlich konnte man für Transplantationen geeignete Granulationsflächen erzeugen.

Experimentell mit *Pyocyaneus*-Keimen gesetzte Infektionen weiteten sich so aus, daß nur ca. 40 % der Wunden durch täglichen Folienwechsel erfolgreich behandelt werden konnten, in den übrigen Fällen führte Epigard nicht zum Ziel.

VI. Schlußfolgerung

Die Verwendung eines temporären Hautersatzes mit anschließender autologer Hauttransplantation kann die Behandlungsdauer von drittgradigen Verbrennungs- bzw. Verbrühungswunden wesentlich verkürzen und das kosmetische Ergebnis verbessern. Der Unterschied zwischen einer Hautprothese und einem Wundverband besteht nach G. Ott darin, daß eine Hautprothese mit der Wunde eine innige Verbindung eingeht, während ein Wundverband der Wundfläche lediglich aufliegt. Entsprechend dieser Definition erweist sich Epigard im Tierversuch als adäquater temporärer Hautersatz.

Dadurch, daß sich das flexible Material mit Hilfe eines Druckverbandes den Krümmungen der Körperoberfläche gut anpaßt, haftet es nach kurzer Zeit durch die thrombogenetische Adhäsion auf der plasmagefeuchten Wundoberfläche. Das von der Wunde abgesonderte Fibrin wird in die Hohlräume der Schaumstoffstruktur aufgenommen, sodaß sich zwischen Folie und Wundfläche kein störender Fibrinfilm ausbilden kann. Damit ist ein dauernder inniger Kontakt zwischen Wunde und Schaumstruktur gewährleistet, dadurch können Fibroblasten und Kapillarsprossen in die Schaumstoffzone einwachsen. Auf diese Weise sind die Reparationsvorgänge in die Hautprothese verlagert und bewirken so ihre feste gewebliche Verankerung im Wundbett. Der so erreichte, allseitige und enge Randschluß verhindert das Vordringen der Bakterien vom Rand her, im übrigen wird eine Infektion durch die mikroporöse bakteriendichte Deckschicht der Folie ausgeschlossen.

Die Folie eignet sich auch gut zur Wundgrundkonditionierung bei infizierten Verbrühungswunden, wenn man einen täglichen Verbandswechsel durchführt. Handelt es sich jedoch um massive ausgedehnte Wundinfektionen, ist die tägliche Behandlung mit Epigard alleine nicht ausreichend, eine Wundreinigung läßt sich dann nicht herbeiführen.

Wegen seiner offen-porösen Struktur ist Epigard in der Lage Exsudat, Bakterien und Zellschutt aufzunehmen, ist die Aufnahmefähigkeit jedoch erschöpft, so wird die Folie nutzlos und muß gewechselt werden. Die schnelle und ausgezeichnete Granulationsgewebsbildung schafft die günstigsten Voraussetzungen für eine Transplantation.

Vorteilhaft ist die leichte und weitgehend schmerzfreie Lösbarkeit der Folie nach drei Tagen, dadurch wird das künftige Transplantatlager nicht geschädigt.

Mit einmaligem Verbandswechsel ergibt sich eine sehr kurze Behandlungsdauer von nur sechs Tagen, diese Zeit reicht aus, um eine Verbrühungs- bzw. Verbrennungswunde für eine Hauttransplantation vorzubereiten.

Neben den von uns beobachteten günstigen Eigenschaften sprechen für Epigard noch andere Vorteile wie vertretbare Kosten, unbegrenzte Verfügbarkeit, nahezu ideale physikalisch-chemische Eigenschaften und die leichte Resterilisierbarkeit. Die Handhabung der Folie ist einfach und erfordert keine besonderen Vorkenntnisse, man kann sie in jede Form und Größe zurechtschneiden und ohne Schwierigkeiten faltenlos auf die Wunde bringen.

Insgesamt erfüllt Epigard im Tierversuch die an eine temporäre Hautprothese gestellten Anforderungen, die Nachteile des Materials erscheinen gering und sind bei richtiger Handhabung vermeidbar. Wir glauben, daß Epigard geeignet ist, in Zukunft für die Versorgung Schwerstverbrannter in der Klinik eingesetzt zu werden.

- 1 Adler, R.H.,
Darby, C. Use of porous Sponge (Ivalon) in Surgery.
Tissue Responses after Implantation. U.S.
Arm. Forc. Med. 11, 1349, 1960
- 2 Ahnefeld, F.W. Erstbehandlung von Verbrennungen im Kata-
strophenfalle. Mschr. f. Unfallheilkde.,
Beih. 71, 83, 1962

Ahnefeld, F.W. Fortschritte in der Lokalbehandlung von
Allgöwer, M. Verbrennungen, Mschr. Unfallheilk.
Contzen, H. 65, 180, 1962
Ahnefeld, F.W. Erste Hilfe und örtliche Behandlung von
Verbrennungen. Fachsitzung des Dt. Med.
Informationsdienstes e.V. Koblenz 1964

Ahnefeld, F.W. Die initiale Phase der Verbrennungskrank-
heit. Wehr-u.Wissen-Verl. Darmstadt 1966
- 3 Alexander, J.W. (Department of Surgery University of Cin-
Wheeler, L.M. cinnati) Clinical Evaluation of Epigard,
Synthetic Substitute for Homograft and
Heterograft Skin. J. Trauma 13, 1973
- 173 Alexander, P. et al. Carcinogenic Action of Subcutaneous Imbed-
ded Plastic Sponge. Ann. Rep. Brit. Can-
cer Camp. 38, 92, 1960

Alexander, P. Observations of the Oppenheimer Method of
Horning, E. S. Including Tumors by Subcutaneous Implan-
tation of Plastic Films. Ciba Found. Symp.
p. 12 ff, London 1959
- 4 Allgöwer, M. Zur Biologie von Hauttransplantaten.
Langenbecks Archiv 279, 40, 1950

Allgöwer, M. Verbrennungen
Siegrist, J. Springer, Heidelberg 1957
Allgöwer, M. Allgemeine und spezielle Chirurgie, Ver-
brennungen 45-54, Springer, Heidelberg 1973
- 5 Anderl, H. Erfahrungen mit d.tangentiellen Frühexision
Bauer, M. bei Verbrennungen
Chir. Praxis 18, 45-74, 1974
- 6 Andina, F. Die freien Hauttransplantationen ein-
schließlich der Frage der Homoiotrans-
plantation. Ergebn. Chir. Orthopäd. 38,
177, 1953

Andina, F. Grundsätzliches über die freien Hauttrans-
plantationen. Langenbecks Archiv 282,
587-591, 1955

- 7 Arturson, G. Pathophysiologikal Aspekt\$ of the Burn Syndrom. Acta Chir. scand. Suppl.274,1961
- Arturson, G. The Infliction and Healing of Large Standard Burn in Rats. Acta path. et microbiol scandinav. 61, 353-364, 1964
- 8 Artz, C. The Treatment of Burns.
- Moncrief, J. A. 2nd ed. Philadelphia-London-Toronto: W.B. Saunders 1969
- 9 Barth, S. Temporärer alloplastischer Hautersatz. Die Bedeutung der Porengröße der Schaumstoffauflage im Hinblick auf die Intensität der Fibroblasteninvasion und auf Vermeidung der bakteriellen Wundinfektion. Med. Dissertation Frankfurt/Main 1966
- 10 Bauer, K. H. Das Krebsproblem. Springer-Verl. Berlin, 1963
- 11 Baxter, C.R. Homografts and Heterografts as a Biologic Dressing in the Treatment of Thermal Injury. Erster Kongreß der Gesellsch. Deutscher Plast. Chirurgen. München, Sept. 70
- Baxter, C.R. Topical Use of 1% Silver Sulphadiazine in Contemporary Burn Management, in Polk, C. Jr., Stone H., Editors: Contemporary Burn Management. Little Brown & Co, pp 217-25 Boston 1971
- 12 Bernal, C. Vergleichende experimentelle Untersuchungen bei Ratten mit Hauttransplantaten auf frischer Wundfläche und auf Granulationsgewebe, Med. Diss. , Bonn 1971
- 13 Bese`, C. Vergleichende experimentelle Untersuchungen an Hauttransplantaten auf frische Wundfläche und auf Granulationsgewebe, Med. Diss., Bonn 1969
- 14 Bland, H. J. Störungen des Wasser und Elektrolythaushalts. Thieme, Stuttgart, 1959
- 15 Bloch, M. Hypothermia in the Treatment of Burn Injury: Brit. J. Plast. Surg. 19, 347-60, 1966
- 16 Böhland, W. Erfahrung bei der Lokalbehandlung schwerer Verbrennungen Zbl. Chir. 98, 325-27, 1973
- Bittner, H.

- 17 Bohmert, H. et al. Deckung ausgedehnter Wundflächen durch Kombination von autogenen Netztransplantaten und fetalen Hautxenotransplantaten. Chir. plastica (Berl.) 1, 72-84, 1971
Bohmert, H. Therapie schwerer Verbrennungen. Lokalbehandlung. Münchner Med. Wschr. 10, 395 - 399, 1973
Bohmert, H. Zur Frage der Behandlung schwerer Verbrennungen. Med. Welt 23, 871-874, 1972
- 18 Bedacht, R. et al. Mesh Grafting of Extensive Burns/Res. in Burns 303-306, 1971
Boswick, J. A. Jr.
- 19 Brackmann, C. Studien über alloplastischen Hautersatz. Med. Diss. Münster, 1970
- 20 Bratus, W.D. Fortschritte bei der Behandlung von tiefen Verbrennungen. Wiener med. Wschr. 31, 534, 1964
- 21 Bridges, K. Drug Resistance in Relation to Use of Silver Sulphadiazine Cream in a Burn Unit. J. Clin. Pathol. 30, 160, 1977
Lowbury E.J.L.
- 22 Brown, J.B. Massive Repair of Burns with Thick Split Skin Grafts, Emergency Dressing with Homografts. Amer. Surg. 115, 658, 1942
Mc Dowell, F.
- 23 Bürkle De La Camp, H. Handbuch der gesamten Unfallchirurgie Enke, Stuttgart 1966
- 24 Buff, H. V. Hautplastiken. Thieme, Stuttgart 1952
- 25 Burri, C. Die toxische Wirkung steriler, verbrannter Haut bei Mäusen verschiedener Stämme. Schweiz. med. Wschr. 91, 560, 1964
Allgöwer, M. Unfallchirurgie 28-35, Springer, 1974
Burri, C. Synthetic Substitutes for Skin. Clin. Experience with their Use in the Treatment of Burns. Plast. Reconstr. Surg. 30, 554-567, 1962
Chardack, W. M.
Martin, M. M. et al.
- 26 Chardack, W. M. The Use of Synthetic Substitutes for Skin in the Treatment of Burns. Milit. Med. 127, 335, 1962
- Brueske, D. A. et al. Experimental Studies on Synthetic Substitutes for Skin and their Use in the Treatment of Burns. Ann. Surg. 155, 127, 1962

- Chardack, W. M.
- Day, C. E. et al. Synthetic Skin - an Experimental Study.
J. Trauma 1, 54, 1961
- Martin, M. M. Synthetic Substitutes for Skin. Plast.
reconstr. Surg. 30, 559, 1962
- Jewett, T. C.
- Boyer, B. E.
- 27 Cossman, D. V. Experimental Burn Wound Sepsis: Variations
Krizek, T. J. in Response to topical Agents.
J. Trauma, 12, 553-62, 1972

- 28 Contzen, H. Materialtechnische Voraussetzungen und biologische Gewebsreaktion bei der Implantation von Kunststoffen. Bruns' Beitr. klin. Chir. 204, 179, 1962
- Contzen, H. Die lokale Gewebereaktion auf implantierte Kunststoffe in Abhängigkeit von deren Form. Lang. Arch. Klin. Chir. 304, 922-926, 1963
- Contzen, H. Voraussetzungen, Möglichkeiten und Grenzen für den alloplastischen Gewebeersatz mit Kunststoffen. Chir. 36, 529-534, 1965
- Contzen, H. Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen. Georg Thieme Verl. Stuttgart, 1967
- Straumann, F. Zum Problem des temporären, insbesondere alloplastischen Hautersatz. Mschr. Unfallheilk. 73, 516-522, 1970
- 29 Copeland The Treatment of Burns Med. Rec. N.Y. 518, 1887
- 30 Cramer, L. M. Progressive partial Excision and early grafting in lethal Burns. Plast. Reconstr. Surg. 30, 559, 1962
- Mc Cormack, R. M.
- 31 Csató, P. Deckung v. Verbrennungswunden mit Polyurethanschaum. Praxis 1968/52 S. 1841-1842
- 32 Davidson, E. C. Tannic Acid Treatment of Burns. Surg. Gyn. Obstet. 41, 202-21, Aug. 1925
- 33 Dietrich H. H. Lokalbehandlung bei Verbrennungen bei ambulanten Patienten Z. Allg. Med. 48, 941, 1972
- 34 Druckrey, H. Kanzerogene Wirkung von anorganischen und organischen Polymeren bei Ratten. Acta Un. int. Cancer 10, 119-124, 1954
- Schmährl, D.
- 35 Dukes, C. E. Polyvinyl Sponge Implants; experimental and clinical Observations. Brit. J. plast. Surg. 15, 225, 1962
- Mitschley, B. C. V.

- 36 Eade, G. G. The Relationship between Granulation Tissue, Bacteria, and Skin Grafts in Burned Patients. *Plast. Reconstruct. Surg.* 22, 42, 1958
- 37 Egdahl, H. R. Intradermal Fluorescein Test for Homografts Rejection Period. *Transplant. Bull.* 3, 152, 1956
- 38 Ehrlich, W. E. Die Entzündung. *Handbuch der allg. Path.* VII, 1- 324, Springer-Verl. Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1956
- 39 Erikson, G. Regeneration der Epidermis nach 2. Gr. Verbrennung. *Scand. J. Plast. Rekonstr. Surg.* 6, 83 - 92, 1972
- 40 Eufinger, H. Kleine Chirurgie. Urban und Schwarzenberg München, Berlin, Wien, 1969
- 41 Evans, E. J. Fluid and electrolyte Requirements in severe Burns. *Ann. Surg.* 135, 804-815, 1952
- 42 Franks, K. On the so-called Sponge Grafting. *J. Nat. Physiol.* 18, 384, 1883
- 43 Ganong, W. F. Medizinische Physiologie, 599, 222, Springer, Heidelberg 1971
- 44 Ganzoni, N. Hauttransplantation, *Chir. Univ. Kl. Zürich, Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss.* 26, 1970
- 45 Gerber, R. Behandlung von Hautverletzungen mit Sofra^R- Tüll. *Schweiz. Rdsch. Med. (Praxis)* 10, 539, 1971
- 46 Giesecking, R. Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktion im elektronen-optischen Bild. *Morph. Path.* H.72, Fischer Stuttgart 1966
- 47 Götze, V. Hautprothesen aus biologischen Kollagenstrukturen. *Med. Diss. Heidelberg.* 1968
- 48 Gohrbrandt, E. Homoio-, Hetero- und Alloplastik. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* 279, 14, 1954
- 49 Goldblatt, H. Induced Malignancy in Cells from Rat Myocardium Subjected to Intermittent Anaerobiosis during long Propagation in vitro. *J. exp. Med.* 97, 525-552, 1953
- 50 Cameron, G.

- 50 Goldhaber, P. The Influence of Pore Size on Carcinogenicity of Subcutaneously implanted Millipore- Filters. Proc. Amer. Ass. Cancer. Res. 3, 208, 478- 480, 1962
- 51 Gries, G. Biochemische Untersuchungen über die Physiologie, Pathophysiologie und therapeutische Beeinflussung des Stoffwechsels von Kollagen im Rahmen des Bindegewebstoffwechsels. Habil.Schrift, Berlin, 1965
- Gries, G. Untersuchungen zur Frage des biologischen Abbaus von Strukturkollagen. Z. ges. exp. Med. 142, 145, 1967
- 52 Grözinger, K. H. Sofortmaßnahmen bei zirkulären Verbrennungen Mschr. Unfallheilk. 67, 265-68, 1964
- Grözinger, K. H. Übersicht über den gegenwärtigen Stand der Verbrennungsbehandlung Wschr. Unfallheilk. 67, 321, 1964
- Grözinger, K. H. Todesfälle nach Thermischen Verbrennungen. Mschr. Unfallheilkunde 73, 197-219, 1970
- Götz, R. Exp. Untersuchungen zur path. Bedeutung v. spez. Iso-und Antikörpern nach Verbrennungen. Virchows Arch. Path. Anat. 337, 65-87, 1963
- 53 Haferkamp, O.
- 54 Hamilton, M. B. On Sponge Grafting. Edinburgh, Med. J. 27, 385, 1881
- 55 Hajek, S. Ursachen des Verbrennungstodes. Zbl. Chir. 98, 318, 1973
- 56 Harris, H. J. Survey of Breast Implants from the Point of View of Carcinogenesis. Plast. Reconstr. Surg. 28, 81-83, 1961
- 57 Harrison, H. N. The Absorption of C 14 labelled Sulphamylon Acetate through burned Skin. I. Experimental Methods and initial Observations. J. Trauma 12, 986, 1972
- Blackmore, W. P.
- 58 Hartmann, R. Vergleichende Untersuchungen zum experimentellen Hautersatz. Med. Diss. 1966, Heidelberg
- 59 Hegemann, G. Allgemeine u. spezielle chir. Operationslehre. Kirschner-Zenker, Bd.I. T.II, Berlin, s. 238
- 60 Hartenbach W. Verbrennungsfibel. Stuttgart Thieme, 1967
- Ahnefeld, F. W.

- 72 -
- 61 Herzog, K. H.
-Schneider, M. Lokalbehandlung von Verbrennungen.
Mtschr. Unfallheilk. Beih. 66, 322, 1963
- 62 Hattemar, A. Über experimentelle Prüfung der Gewebe-
wirkung von Kunststoffen. Dtsch. zahn-
ärztl. Z. 12, 1456-1457, 1957
- 63 Heineck, L. Vergleichende Untersuchungen über Haut-
transplantationen bei verbrannten und nicht
verbrannten Tieren. Med. Diss. Würzburg 1967
- 64 Heinze, R. Verträglichkeit der Kunststoffe bei Allo-
plastik. Lang. Arch. Klin. Chir. 284,
700- 705, 1956
- 65 Hendriksen, H. Untersuchungen über alloplastischen Haut-
ersatz. Med. Diss. Univ. Münster, 1971
- 66 Hermans, R. P. Primary Excision of Full Thickness Burns
up to 40 % of Body Surface, followed by
Micro-or Meshgrafts/Res. in Burns, 301,
1971
- 67 Hogeman, K. Ivalon Surgical Sponge used as Temporary
Gustafson, G. Cover of experimental Skin efes in Rats.
Gunnar, B. Acta. chir. Scand. 121, 83, 1961
- 68 Hinshaw, I. R. Progressive Changes in the Depth of Burns.
Arch. Surg. , 87, 993, 1963
- 69 Hüner, H. Autointoxikation und Autoimmunisation.
Der Chirurg 315, 1965
Hüner, H. Schädigungen durch äußere Hitzeeinwirk-
ungen. Traumatologie in der chir. Praxis
Springer-Verlag, 1965
- 70 Jackson, D. et al. Primary Excision and Grafting of large
Burns. Ann. Surg. 152, 167, 1960
Jackson, D. M. Diagnosis of Depth of Burning. Brit. J.
Surg. 40, 588, 1953
- 71 Jarett, F. Acute Leukopenia during topical Burn
Ellerbe, S. Therapy with Silver Sulfadiazine. Am J.
Demlin, R. Surg. 135, 818, 1978
- 72 Jewett, T. C. Temporary Closure of Granulation Burn
Chardack, W. M. Wound with Synthetic Sponge (Ivalon).
Americ. J. Surg. 126, 24, 1963
- 73 Joppich, I. Deckung großflächiger Wunden durch Kombi-
Ott, G. nation von autoplastischen Mikrotransplan-
Wanke, M. taten und alloplastischen Hautprothesen.
Götze, V. Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 1017, 1968

- 74 Kalina, J. The Use of Xenomaterial for the Local
Jezek, M. (Ostrava) Burn Care. Research in Burns 287, 1971
- 75 Keller, R. Immunologie und Immunpathologie. G. Thie-
me Verl. Stuttgart. 171- 175, 1977
- 76 Köhnlein, H. E. Die Möglichkeiten der Homoio-, Hetero-
und Allotransplantation bei der Behand-
lung von Schwerstverbrannten. Hefte Un-
fallheilkunde 80, 134, 1965
Köhnlein, H. E. Experimentelle Untersuchungen von Notver-
bänden bei Verbrennungswunden. Langenbecks
Arch. klin. Chir. 313, 744, 1965
Köhnlein, H. E. Experimentelle Untersuchungen zur Lokal-
-Lemperle, G. behandlung von Verbrennungswunden.
-Kleindienst, W. Bruns Beitr. klin. Chir. 217, 74-81, 1969
Köhnlein, H. E. Experiments in Local Burn Treatment. Chir.
-Dietrich, F. Plastica (Berlin) 1207-15, 1972
Köhnlein, H. E. Experimentelle Untersuchungen und klin.
-Lemperle, G. Beobachtungen zur Kaltwasserbehandlung
bei frischen Verbr. Chir. Plastica 1,
216-221, 1972
- 77 Könn, G. Über die Todesursachen der Verbrennungs-
-Brandt, J. krankheit. Mschr. Unfallheilk. 77, 530-
37, 1974
- 78 Köpke, G. Alloplastische Hautprothesen. Med. Diss.
Heidelb., 1966
- 79 Köpp, F. H. Die Mowlen-Jackson-Plastik. Chirurg 35,
171, 1964
Köpp, F. H. Plastische Deckung großflächiger Hautde-
fekte. Med. Mschr. 16, 246, 1962
Köpp, F. H. Erste Hilfe am Unfallort und in der Kli-
nik bei thermischen Verbrennungen. Chir.
Praxis 9, 141, 1965
- 80 Kohn, J. A Transport Dressing for extensive Burns
J. Roy. Army. Med. Corps 109, 199-202,
1963
- 81 Kolker, E. E. Infektionsimmunologische Aspekte der Ver-
-Kajem, R. E. brennungskrankheit. Archiv. Path. 1,3-12,
Moskau 1974, Zit. Med. Mschr. 28, H.5,
219, 1974

- 82 Konrad, R.M.
-Zaborsky, F. Die Bedeutung der Porosität bei der Einheilung von Teflونغewebe in Zwerchfelldefekte. Langenbecks Arch. klin. Chir. 310, 160, 1965
- 83 Koslowski, L.
- Urbatscheck, B. Zur Frage der immunologischen Umstimmung und der Schutzwirkung von Rekonvaleszentenenserum nach Verbrennungen. Klin. Wschr. 40, 853, 1962
- Koslowski, L. Die Verbrennungskrankheit. Dtsch. med. Wschr. 88, I, 233, 1963
- Koslowski, L. Der Wandel der Infektion als Krankheitsfaktor und Todesursache nach Verbrennungen. Langenb. Arch. Klin. Chir. 304, 672, 1963
- Koslowski, L. Dringlichkeitsstufen bei Verbrennungen im Katastrophenfall. Langenb. Arch. Klin. Chir. 31, 308, 1964
- Koslowski, L.
-Krause, F. Wärmeschäden. Klinische Pathophysiologie, Siegenthaler, Thieme, Stuttgart, 977-982, 1970
- 84 Kühner, H. H.
-Kaiser, N. Probleme der örtlichen Verbrennungsbehandlung. Päd. Prax. 10, 397-406, 1975
- Law, E. J. The Use of Expansion Meshed Grafts in the Acute and Reconstructive Management of Thermal Injuries. Res. in Burns 306, 1971
- Mac Millan, B. G. In Discussion of Morris, P. J., Surgery 60, 13, 1966
- Altemeier, W. A.
- Larson, D.
- 85 Laskin, D. M. The Experimental Production of Sarcomas by Methylmethacrylat Implants. Transplant. Bull. 1, 206, 1954
- 86 Lawson, G. On the Transplantation of Portions of Skin for the Closure of Large Granulations Surfaces. Transpl. Clin. Soc. London, 4, 49, 1871
- 87 Lexer, Freie Transplantationen. Bd. I, Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart, 1919
- 88 Lechner, G. Fermentreaktion zur Bestimmung der Tiefe eines Gewebsschadens bei Verbrennungen. Akt. Chir. 4, 221-26, 1967
- Millesi, H.

- 89 Le Veen, H. H. Tissue Reaction to Plastics used in
-Barberio, J. R. Surgery with Special Reference to Teflon.
Ann. Surg, 129, 74, 1949
- 90 Lick, R. F. Unfallrettung - Brandunglücke. 184-189,
-Schläfer, H. Schattauer, Stuttgart, 1973
- 91 Lindberg, R. B. Successful Control of Burn Wound Trauma.
-Moncrief, J. A. J. Trauma 5, 601 - 16, Sept. 1965
- 92 Linder, F. Supramid, ein neuer Kunststoff in der
-Schwaiger, M. Chirurgie. Chirurg 17/18, 675, 1947
- 93 Lindner, J. Biochemische und morphologische Grund-
-Huber, P. lagen der Wundheilung und ihrer Beein-
flußung.
- 94 Lloyd, J. R. Improved Managements of Skin Graft Donor
Sites (With Silver Sulfadiazine Dres-
sings) Arch. Surg. Vol.108, 561 - 565,
1974
- 95 Lorthior, J. Experim. Studies and Treatment of Burns.
Act. Chir. Belg. 60, 535-57, 1961
Lorthior, J. Neue Gesichtspunkte in der Behandlung
von Verbrennungen. Akt. Chir. 4, 79, 1969
- 96 Matter, P., et.al. Experimental Studies with Reference to
Antigen-Antibody Phenomena following
severe extensive Burns. Ann. Surg.137,
725, 1963
- 97 Mac Donald Wood, The Use of Pigskin in The Treatment of
-Hale, H.W. thermal Burns. The Amer. Journal of Sur-
gery, Dec. 1972, Vol.124 S.720-723
- 98 Mac Millan, B.G. Early Excision of Burns J. Trauma,7,
75, 1967
- 99 Malik, M. O. Causation and Prevention of Death in Fire
J. Irish med. Ass. 65, 79-80, 1972
- 100 Marchand, F. Untersuchungen über die Einheilung von
Fremdkörpern. Tagebl. d.60. Versammlung
der Naturforscher und Ärzte in Wiesbaden
S. 270, 1887
Marchand, F. Der Prozeß der Wundheilung mit Einschluß
der Transplantation. Deutsche Chirurgie 16,
Stuttgart, Ferdinand Encke, 1901

- 101 Martin, M. M.
-Boyer, B.E.

Martin, M. M.
-Boyer, B. E.
-Chardack, W. M.
-Santomauro, A. P.
The Use of Synthetic Skin in Lieu of Homografts in the Treatment of Extensive Third Degree Burns. J. Trauma 3,87,1963

Synthetic Skin in Lieu of Homografts in the Treatment of Extensive Third Degree Burns further Observations. Trans. Int. Congr. of Plast. Surg. 3, 163, 1964
- 102 Mc Carthy, M. D.
A Standardized Back Burn Procedure for the white Rat suitable for the Study of the Effects of Therapeutic and Toxic Agents on Lang-Term Survival. J. lab. Clin. Med. 30, 1027- 1033, 1945
- 103 Meier, R.
Biochemische Zusammenhänge des Entzündungsvorganges. Medizinische Grundlagenforschung Thieme, 387-421, Stuttgart 1959
- 104 Mittelbach, H. R.
Erfahrungen mit Sulfamylon bei Verbrennungen. Langenb. Arch. Bd. 308; 35, 115-19
- 105 Mohr, H. J.
-Nothdurft, H.

Mohr, H. J.
Bindegewebskapseln um subkutan eingeheilte Fremdkörper und ihre Entartung zu Sarkomen. Klin.Wschr. 36, 493-494, 1958
Dtsch. Ges. Path. 42, Tagg. 461-471, 1958
- 106 Moncrief, J. A.
In Discussion of Larson, D. Surgery 60, 13, 1966

Moncrief, J. A.
Infection in the early Post Burn Period 1966, Suc. Gynec. Obstet. 123, 837, 1966

Moncrief, J. A.
-Bruce, G.
Moncrief, J. A.
Early Excision.
J. Trauma, 75-79, 1967
The Status of topical antibacterial Therapy in the Treatment of Burns. Surgery 63, 862, 1968

Moncrief, J. A.
-Mason, A. D.
Moncrief, J. A.
-Switzer W. E.
-Rose, R. L.
Evaporative Water Loss in the burned Patient. J. Trauma 4, 180, 1964
Primary Excision and Grafting in the Treatment of Third Degree- Burns of the Dorsum of the Hand. Plast.Reconstr. Surg. 33, 305, 1964

- Moncrief, J. A. Use of topical antibacterial Therapy
in the Treatment of the Burn Wound.
-Lindberg, R. B. Arch. Surg. 92, 558, 1966
-Switzer W. et. al. Tangential Excision. Clin. Plast. Surg,
1, 591, 1974
107 Monafa, W. W. The Treatment of burns with Compresses
wet with 0,5% Silver Nitrate Solution.
Clin. N. Amer, 47, 5, 1967
- 108 Moyson, F. L'hypothermie locaux dans lejour
hatement des brulures chez L'enfant.
Act. Chir. Belg. 61, 770, 1962
- 109 Morris, P. J. The Use of frequently changed Skin Allo-
-Bondoc, C. grafts to promote Healing in the Nonhea-
-Burke, J. F. ling infected Ulcer, Surgery 60, 13,
1966
- 110 Moyer, C. A. The Treatment of Burns. Surgery 38, 806,
1955
Moyer, C. A. Treatment of large Human Burns with
-Bretano, L. 0,5% Silver Nitrate Solution. Arch.Surg.
-Garvens, D. L.et.al. 90, 812, 1965
Moyer, C. A. Burns, Shock and Plasmavolume Regulation.
-Butcher, H. R. Saint Louis, C.V. Mosby, Co., 1967
- 111 Müller, F. E. Grenzen der Behandlungsmöglichkeit und
Mortalität schwerer Verbrennungen.
H. Unfallheilk. 87, 121, 1965
Müller, F. E. Verbrennungskrankheit. Schattauer,
Stuttgart, 1969
Müller, F. E. Zur Prognose der Verbrennungskrankheit.
-Rehn, J. Lebensversicherungsmedizin 22,1-4,1970
- 174 Müller, H. Über die Verträglichkeit von Supramid-Im-
-Littmann, K. E. plantaten. Klin. Mbl. Augenheilkunde 126,
430-433, 1955
- 112 Nigst, H. Chirurgie in der täglichen Praxis.
Stuttgart 1958

- 113 Nothdurft, H. Die Experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantation von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein. Naturwiss. 42, 75-76, 1955
- Nothdurft, H. Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate. Naturwiss. 42, 106, 1955
- Nothdurft, H. Sarkomerzeugung bei Ratten durch implantierte Fremdkörper. Therapie des Monats, 262-271, 1961
- 114 Nylen, B. The Protein Loss via Exudation from Burns and Granulatin Wound Surfaces. Acta. Chir. scand. 122, 97, 1961
- Wallenius, C.
- 115 Oettel, H. Gesundheitsgefährdung durch Verwendung von Kunststoffen in der Chirurgie. Ber. Unfallmed. Tagg. Dortmund 73-100, 1959
- Oettel, H. Biologische Probleme bei der Implantation von Kunststoffen. Lang. Arch. klin. Chir. 304, 900-916, 1963
- 116 Oppenheimer, B. S. et. al. Sarcomes Induced in Rats by Implanting Cellophane. Proc. Soc. Exp. Biol. 67, 33-34, 1948
- Oppenheimer, B. S. et. al. Sarcomes Induced in Rodents by Imbedding Various Plastic Films. Proc. Soc. exp. Biol. 79, 366-369, 1952
- Oppenheimer, B. S. et. al. The Latent Period in Carcinogenesis by Plastics in Rats and its Relation to Pre-sarcomatous Stage. Cancer, 11, 204-213, 1958
- Oppenheimer, B. S. Malignant Tumors resulting from imbedding Plastics in Rodents. Science 118, 305-306, 1953
- Oppenheimer, E. T.
- Stout, A. P.
- Danishefsky, I.
- Oppenheimer, B. S. Further Studies of Polymers as Carcinogenic Agents in Animal Cancer Res. 15, 333-340, 1955
- Oppenheimer, E. T.
- Danishefsky
- Stout, A. P.
- Eirich, R. R.

- 117 Orbach, H. Erstversorgung am Unfallort, Thieme, Stuttgart, 1974
- 118 Order, S. E. Pathologie and Pathogenesis of
-Switzer, W. E. Fatalities Following Burns.
-Mills, W. U.S. Army surg. Res. Unit, Jan. 1963
-Lindberg, R. B.
-Moncrief, J. A.
-Mason, A. D.
- 119 Ott, G. Hautprothese. Patentschrift Nr. 1236720, 17.5.1962
Ott, G. Hautprothesen und Fremdkörpersarkome
Habil.-Schrift. Med. Fakultät Heidelb. 1968
Ott, G. Alloplastischer Hautersatz mit porösen
Kunststoffen. Langenb. Arch. Klin. Chir. 305, 61, 1963
Ott, G. Erfahrungen mit alloplastischen Hautprothesen, Handbuch für Plast. Chirurgie, Verl. Gohrbrandt und Gabka 1969
-Köpke, G.
-Diezel, P. B.
Ott, G. Hautprothesen, Ergeb. Chir. Orthop. 54, 45-71, 1970
Ott, G. Fremdkörpersarkome. Experimentelle Medizin Pathologie und Klinik Bd. 32, Berlin, Heidelb., New York, Springer, 1970
- 120 Polk, H. C. Jr. Treatment of Severe Burns with Aqueous Silver Nitrate (0,5%). Ann. Surg. 164, 753, 1966
Polk, H. C. Aqueous Silver Nitrate (0,5%) for Topical Wound Care, in Polk HC, Stone, HH, Editors: Contemporary Burn Management, Boston, 1971 Little Brown & Co, pp 177-91.
- 121 Pruitt, B. A. Current Treatment of Thermal injury, South Med J. 64, 657, 1971
- 122 Ramirez, A. T. et al. Lokalanwendung von Framycetin bei Behandlung von Verbrennungen. Phil. J. Surg. Spezialities 24, 51, 1969
- 123 Randall, C. Behandlungsbericht von 104 Fällen in der praktischen Medizin mit Sofra^R-Tüll. J. Clin. Pract. 1, 23, 1965

- 124 Rappaport, S.M. Med. Biochemie 3. Auflage Volk und Gesundheit Verl. Berlin, 1965
- 125 Rappaport, I. The Early Use of Xenografts as a Biologic Dressing in Burn Trauma/The American Journal of Surgery Aug. 1970, 144,46
- Pepino, A. T.
- Dietrick, W.
- 126 Rehn, J. Die Behandlung der Verbrennungskrankheit. Med. Welt 50, 2629, 1961
- Rehn, J. Hefte z. Unf. Heilkunde, Bh. 94, 303, 1968
- Rehn, J. Aktuelle Probleme der Verbrennungskrankheit. Münch. med. Wschr. 1968, 1393
- Müller, F. E.
- 127 Reynolds, W. Praktikal Aspects of Burn Therapy. Mer. Surg. 28, 381, 1962
- 128 Robson, M.C. et.al. Amniotik Dressings as a Temporary Wound Dressing. Surg. Gynecol. Obstet. 136, 904-06, 1973
- 129 Roe, C. F. Water and Heat Exchange in the Third Degree Burn. Surgery 56, 212, 1964
- Kinney, J. M.
- Roe, C. F. Evaporative Waterloss in Third Degree Burns. Livingstone Edinburgh, 1960
- 130 Rox, C. F. Control of Pseudomonas Infection in Burns by Silver Sulfadiazine. Surg. Gynecol Obstet 128, 1021, 1969
- Rappole, B. W.
- Standford, W.
- 131 Rosenthal, S. M. Substances released from burned Skin following Thermal Injury, Surg. 46, 932, 1959
- 132 Rosenthal, S. R. The Toxin-Antitoxin-Phenomenon in Burned and Injured Human Subjekts. J.A.M.A. Vol. 174, Nr. 8, 1960
- 133 Scales, J. Tissue Reactions to Synthetic Materials, Proc. Roy. Soc. Med. 46, 647, 1953
- 134 Schildt, B. Standardized Burns in Mice. Europ. Surgical Research 2, 23, 1970
- Milsson, A.
- 135 Schmid, M. A. Die Grundsätze der plastischen Deckung großer Verbrennungsdefekte. Mschr. f. Unfallheilkde. Beih. 71, 46, 1962
- 136 Schmitt, W. Lokalbehandlung der Verbrennungswunden. Zbl. Chir. 98, 320-42, 1973

- 137 Schönenberger, G. A. Isolation of a toxic Substance from
-Matter, P. Mouse Skin after severe Burns. Excerpta
-Allgöwer, M. Medica International Congress Series
Nr. 190, 120
- Schoenenberger, G. A. Pathogenetische Bedeutung eines spez.
Kut. Verbrennungstoxins für Spätmortalität
durch aktive Immunnisierung mit Mäuse-
toxin bei absolut tödlichen Hautverbrennung-
en Zbl. Chir. 99, 1089-97, 1974
- 138 Schroth, R. Chirurgischer Ratgeber
Fischer, Stuttgart, 1972
- 139 Schubert, G. Zur Krebserzeugenden Wirkung von Kunst-
-Uhlmann, G. stoffen. Dtsch. med. Wschr. 80, 1530-
1532, 1955
- 140 Shuck, J. M. Safeguards in the Use of topical Mafenide
-Moncrief, J. A. (Sulfamylon) in Burned Patients. Am J.Surg.
118, 864, 1969
- 141 Schreiner, H. E. Refobacin^R (Gentamycin) ein neues Breit-
bandantibiotikum zur Lokalbehandlung.
Therapiewoche 35, 115, 1966
- 142 Shulman, A. G. Ice water as primary treatment of burns.
J. Amer. med. Ass. 173, 1916, 1960
- 143 Slais, J. Die Einheilung der porösen Polymethylme-
thacrylate. Zbl. allg. Path. u. path.
Anat. 98, 571, 1958
- 144 Sollinger, H. W. Abstoßungsphänomene fetaler Hautxeno-
-Bohmert, H. et.al. transplantate. Langenb. Arch. Chir.
Suppl. Chir. Forum 15-17, 1972
- 145 Song, I. C. Pig Skin Biological Dressings on Burn
-Bromberg, B. E. Wounds. Research in Burns, 285-287,
1971
- 146 Stengel, W. Die Behandlung v. Verbrennungswunden mit
Schweinehaut. Mschr. Unhk. Bh. 94, 295-
298, 1968
- 147 Stanford, W. Clinical experience with silver sulphadia-
-Rappole, B. W. zine, a new topical agent for control of
-Fox, C. L. Pseudomonas infections in burns. J. Trauma
9, 377, 1969

- 148 Stern, L. D.
(San Jose, Calif.) The Use of Homografts and Heterografts in Burn Management. Research in Burns. 292-95, 1971
- 149 Steigleder, G. K. Dermatologie und Venerologie, Struktur und Funktion der Haut 1, 20, Thieme Verlag Stuttgart, 1972
- 150 Stone, H. H.
-Kolb. L. D. The Evolution and Spread of Gentamycin resistant Pseudomonas. J. Trauma 11, 586, 1971
- 151 Switzer, W. E. Management of Large Thermal Burns by Early Excision. U. S. Army Surg. Res. Unit. June 1964

Switzer, W. E. et.al. The Use of Canin Heterografts in the Therapy of Thermal Injury. J. Trauma 6, 391, 1966

Switzer, W. E. Use of Homografts. J. Trauma 7, 79, 1967
- 152 Taylor, A. C.
-Lehrfeld, J. W. Determination of Survival Time of Skin Homografts in Rats by Observation of Vascular Changes in Graft. Plast. reconstr. Surg. 12, 423, 1953

Taylor, A. C. Definition of Survival Time of Homografts. Ann. N. Y. Acad. Sci. 59, 351, 1955
- 153 Taylor, P. H.
-Moncrief, J. A. Ivalon as a Cover for Excessive Burn Wounds. Arch. Surg. 86, 250, 1963
Taylor, P. H. et.al. The Management of Extensively burned Patients by staged Excision. Surg. Gynecol. Obstet 115, 347, 1962
- 154 Tempest, M. N. Farbstoffinjektion i. v. zur Beurteilung d. Lebensfähigkeit von Geweben. Chir. Praxis 3, 265-274, 1961
- 155 Thiel, R. Symp. Kunststoffe in der Medizin, Kassel 1963, Braun-Melsungen, Med. pharm. Mitt. aus Wissenschaft und Praxis. 100, 2448, 1963
- 156 Thomsen, M. Die Mikroflora der Verbrennungswunden und Probleme der Sepsis im Rahmen der Verbrennungskrankheit. Zbl. Chir. 98, 306, 1973
- 157 Tumbusch, W. T. Septikämia in Burn Injury. J. Trauma 1, 22, 1961

- 158 Turner, F. C. Carcomas at Sides of Subcutaneously Im-
planted Badelit Disks. J. Nat. Cancer
Inst. 2, 81-83, 1941
- 159 Vollmar, J. Experimentelle Geschwulstauslösung durch
-Ott, G. Kunststoffe aus chirurgischer Sicht. Lan-
genb. Arch. klin. Chir. 298, 729-735,
1961
- 160 Wallace, A. B. Treatment of Burns, Return to basic
Principles. Brit. J. Plast. Surg. 1,
232-44, 1949
Wallace, A. B. Exposure Treatment of Burns. Lancet 1,
501-04, 1951
- 161 Wanke, M. Kollagenfolien als temporärer Hautersatz,
-Grözinger, K. H. klinische und pathoanatomische Untersu-
chungen. Klin. Wschr. 43, 15, 975-985,
1965
- 162 Wilson, C. E. et.al. Cold Water Treatment of Burns. J. Trauma
3, 477, 1963
Wanke, M. Kollagenschaumfolien als temporärer Haut-
ersatz. Path. Inst. Heidelb. 1966
Wanke, M. Deckung ausgedehnter flächenhafter Haut-
-Grözinger, K. H. defekte mit einer neuen Dreischicht-Kol-
lagen-Folie. Langenb. Arch. klin. Chir.
314, I. 99-116, 1966
Wanke, M. Strukturabhängige Wundheilung bei tempo-
-Collins, R.L.et.al. rären Hautersatz mit Kollagenschaumfo-
lien. Frankf. Z. Path. 77, 1145, 1967
Wanke, M. Erfahrungen zum temporären Hautersatz mit
-Ott, G. Dreischicht-Kollagenfolien. Zbl. Chir. 92,
1145, 1967
- 163 Waksman, B. H. The Antigenity of Collagen. J. Immunol.
-Mason, H. J. 63, 427, 1949
- 164 Watson, R. F. The Antigenity of Rat Collagen. J. exp.
-Rothbard, S. med. 99, 535, 1964
- 165 Wells, D. B. The Treatment of Electric Burns by Imme-
diately Resection and Skin Graft. Ann.
Surg.(Philadelphia) 90, 1969, 1929

- 166 White, M. G. Acid-Base Effects of topical Mafenide
-Asch, M. J. Acetate in the burned Patient. N. Engl.
J. Med. 284, 1281, 1971
- 167 Winter, G. D. Movement of Epidermal Cells over the
Wound Surface. In Montagne W. and Billing-
ham R. E. Advances of Biology of Skin. Vol.
Wound Healing. Pergamon Press Oxford,
London 1964
- 168 Wittels, W. Über das biologische und klinische Ver-
halten homologer und heterologer Haut-
transplantate. Wiener Klin. Wschr. 75,
301, 1963

Wittels, W. Möglichkeiten des großflächigen Hauter-
satzes in klinischer und experimenteller
Sicht. Klin. Med. 9, 17, 1962

Wittels, W. Sofortmaßnahmen bei Verbrennungen
Chir. Praxis 7, 135, 1963
- 169 Zawacki, B. E. Emergency Treatment of Burns. Am. Fam.
-Pruitt, B. A. Physician 2, 60, 1970
- 170 Zellner, P. R. Homo-und Heterotransplantation bei Ver-
brennungen. Z. Kinderchirurgie 11, Suppl.
309-19, 1972
- 171 Zinck, K. H. Die Verbrennungskrankheit. H. Unfall-
heilk. 47, 10, 1954

Zinck, K. H. Pathologische Anatomie der Verbrennung.
Veröff. Konst.-Wehrpath. 46, 1940
- 172 Zirner, F. Brandverletzungen und ihre Behandlung.
Brandverhütung und Brandbekämpfung 1,
1 - 6, Berlin 1970

LEBENS LAUF

Bernhard Maximilian Georg Schleuter

Geburt	18.10.46 in München
Vater	Dr. med. Claus Schleuter, geb. 6.12.18 in Düsseldorf
Mutter	Berta Schleuter, geb. Fehle, geb. 27.2.18 in Türkheim
Geschwister	Klaus, geb. 1.9.41 in München Peter, geb. 20.3.45 in München
1953-1957	Volksschule in München
1957-1967	Musisches-Gymnasium-Pestalozzi-München
1967 Juli	Abitur, Pestalozzi-Gymnasium München
1967-1968	Studium der Veterinärmedizin Ludwig-Maximilian-Universität München
1968-1974	Studium der Humanmedizin Ludwig-Maximilian-Universität München
1974 Dezember	Medizinisches Staatsexamen Ludwig-Maximilian Universität München
1975 Januar	Medizinalassistent Chirurgische Universitätsklinik in München
1975 April	Eheschließung mit Sieglinde Rauner, geb. 12.5.41
1975 Mai	Medizinalassistent Chir. Abt. Krankenhauszweckverb. in Seefeld/Obb.
1975 Oktober	Medizinalassistent II. Innere Abt. Krankenanst. d. III. Ordens in München-Nymphenburg
1976 Januar	Approbation als Arzt
1976 Februar	Landarztvertretungen
1976 April	Ableistung des Grundwehrdienstes Tätigkeit als Truppenarzt
1976 Mai	Geburt eines Sohnes Brosi Michael Bernhard
1976 Dezember	Bundeswehreinsatz bei Erdbebenkatastrophe in der Südtürkei
1977 Mai	Assistenzarzt bis jetzt Chir. Abt. Krankenhaus d. Barmh. Brüder in München angestrebt wird der Facharzt für Chirurgie

